

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke



**PSYCHONEUROLOGISCHE UND MUSKULÄRE MECHANISMEN
IN DER DIABETESENTSTEHUNG**

Habilitationsschrift
vorgelegt von
Dr. med. Uta Ferrari, MPH
aus Kassel

2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
1. Einleitung	7
1.1 Humanes Modell der Diabetesentstehung.....	7
1.2 Psychoneuroendokrinologie und Diabetesentstehung.....	9
1.3 Muskulatur und Diabetes	10
2. Zielsetzung, Fragestellungen	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Das metabolische Profil bei Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes.....	14
3.2 Psychoneuroendokrinologie und Diabetesentstehung.....	24
3.3.1 Schlafqualität, Stresswahrnehmung und Glukosemetabolismus	24
3.3.2 Depressive Symptome und Glukosemetabolismus	26
3.2 Muskulatur und Diabetes.....	29
3.3.3 Körperliche Aktivität und Glukosestoffwechsel	29
3.3.4 Longitudinale Assoziation von Typ-2-Diabetes und Insulintherapie auf Muskelparametern in der KORA-Age-Studie.....	31
4. Diskussion.....	37
4.1 Metabolischen Charakterisierung von Frauen mit post GDM Status.....	37
4.2 Psychoneuroendokrinologische Faktoren und Glukosemetabolismus	39
4.2.1 Schlaf und Glukosemetabolismus	39
4.2.2 Depression und Glukosemetabolismus	41
4.3 Muskulatur und Diabetes	43
4.3.1 Körperliche Fitness und Glukosemetabolismus	43
4.3.2 Einfluss des Diabetes auf die Muskulatur.....	45
5. Ausblick.....	49
6. Referenzen	50
7. Abkürzungsverzeichnis	59
8. Danksagung	61
9. Publikationsliste	62

Zusammenfassung

Die Pathogenese des Typ-2-Diabetes (T2D) ist noch nicht vollständig verstanden. Eine eingehende Phänotypisierung junger Menschen mit T2D-Risiko kann zum Verständnis dieses Prozesses beitragen. Dazu zählen metabolische und psychoendokrinologische Faktoren wie Schlaf, Stress, Depression ebenso wie geringe körperliche Fitness und hohe Fettgewebsanteile u.a. in der Muskulatur. All diese Faktoren stehen in Wechselwirkung und sind als Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2D in Diskussion. Dabei scheinen Mediatoren wie Leptin, Adiponektin, Resistin oder Fetuin A eine Rolle zu spielen.

Ziel der zusammengefassten Publikationen war es, Frauen mit Gestationsdiabetes in der letzten Schwangerschaft (post GDM), einer Risikogruppe für T2D und humanes Diabetespathogenese-Model, metabolisch zu charakterisieren. Des Weiteren Assoziationen zwischen Schlaf, Stress, Depression, körperlicher Fitness und dem Glukosestoffwechsel zu untersuchen, auch unter Berücksichtigung von laborchemischen Mediatoren in diesem frühen Stadium der Diabetesentwicklung.

Dazu wurden Frauen, welche einen oralen Glukosetoleranz Test (oGTT) in der Schwangerschaft erhielten, im ersten Jahr nach Entbindung auf Veränderungen des Glukosestoffwechsels und beeinflussender Faktoren untersucht. Frauen nach einem Schwangerschaftsdiabetes (post GDM) und Frauen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft (Kontrollpersonen) im Verhältnis 2:1. In der weitergeführten Kohortenstudie erfolgte ein jährliches Follow-up.

Folgende Untersuchungen wurden in die Analysen eingebracht: Anamnese, Fragebögen (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Perceived Stress Scale (PSS), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) sowie Beck-Depressionsinventar (BDI)), Anthropometrie mit bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), in einer Subgruppe Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRI) und –spektroskopie der Muskulatur (MRS), kardiopulmonaler Belastungstest, klinische Chemie einschließlich Nüchternplasma-Leptin, Adiponectin, Resistin und Veränderungen nicht veresterter Fettsäuren (NEFA), Metabolomics und Microbiomics. Diese wurden in ihrer Assoziation und Einfluss auf verminderter Beta-Zell-Funktion und Insulinsensitivität analysiert,

letztere gemessen über 5-Punkt-oralen Glukosetoleranztest (oGTT), euglykämischen Clamp und intravenösen Glukosetoleranztest.

Im Vergleich zu den Kontrollpersonen hatten Frauen nach GDM in der letzten Schwangerschaft im ersten Jahr nach Entbindung einen reduzierten Dispositionsindex, höhere Werte von Plasma-Fetuin-A und einen niedrigeren Insulinsensitivitätsindex. Letzterer war auch die wichtigste Determinante der pathologischen Glukosetoleranz nach GDM. Am stärksten prädiktiv für eine niedrige Insulinsensitivität waren hohes Plasma-Leptin, BMI, Triglyzeride und Taillenumfang. Ektopische Lipide zeigten keine BMI-unabhängige Assoziation mit post GDM-Status oder niedriger Insulinsensitivität in einer Teilstudie mit durchgeführter Magnetresonanztomographie und -spektroskopie.

Bei den Frauen nach GDM in der Schwangerschaft korrelierte die Schlafqualität mit der pathologischen Glukosetoleranz. Diese Assoziation blieb signifikant im multivariaten linearen Regressionsmodell mit Adjustierung für Alter, BMI und Zeit nach der Entbindung. Subjektive Stresswahrnehmung war ein unabhängiger Risikofaktor für Schlafstörungen, nicht aber Anzahl der Kinder, Alter oder BMI.

Frauen mit bereits milden depressiven Symptomen hatten einen höheren BMI, systolischen Blutdruck, Plasma-Leptin, Plasma-Resistin und abdominales viszerale Fettvolumen. Der pathologische Glukosestoffwechsel, der systolische Blutdruck und das viszerale abdominale Fettvolumen blieben auch nach der Adjustierung an den BMI mit dem Auftreten depressiver Symptome assoziiert.

Frauen post GDM hatten eine niedrigere körperliche Fitness gemessen anhand einer Spiroergometrie. Nüchtern-Plasma-Leptin korrelierte invers mit körperlicher Fitness. Diese Assoziationen blieben mit der Adjustierung für BMI oder die Körperfettmasse (mittels BIA und MRI) signifikant.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass Frauen post GDM in der letzten Schwangerschaft, einer jungen Risikokohorte für T2D, ein gutes humanes Modell der Diabetesentstehung darstellen und die Funktion der Beta-Zellen bereits im ersten Jahr nach Entbindung

beeinträchtigt ist. Darüber hinaus deuten unsere Daten darauf hin, dass die Signalwege von Fetuin-A und Leptin zur Pathogenese von T2D beitragen könnten, ebenso oder mehr relevant als ektopische Lipide und geringgradige Entzündung. Der frühe T2D ist daher möglicherweise eher eine Störung der hormonellen Dysregulation als eine Veränderung, die auf toxischen Metaboliten beruht. Solch eine hormonelle Dysregulation ist maßgeblich durch die zirkadiane Rhythmik bestimmt. Die Schlafqualität nach der Geburt beeinträchtigte die Glukosetoleranz bei Frauen nach GDM. Die verschlechterte Schlafqualität ist mit erhöhter Stresswahrnehmung verbunden und nicht von Faktoren wie der Zeit nach der Entbindung oder der Anzahl an älteren Geschwistern in der Familie. Maßnahmen zur Verbesserung der Schlafqualität und zur Verringerung des wahrgenommenen Stresses sollten daher als zusätzliche Präventionsansätze durchgeführt werden, um die Progression der Glukosetoleranzstörung nach Schwangerschaftsdiabetes zu verhindern. Ebenso zeigten subklinische depressive Symptome eine Assoziation mit einem ungünstigen metabolischen Profil. Ein fragebogenbasiertes Depressionsscreening könnte daher helfen, diese spezielle Untergruppe zu identifizieren. Molekulare Marker wie Plasma-Leptin, Plasma-Resistenz und abdominale viszerale Fettvolumen scheinen dabei eine mediierende Rolle zu spielen. Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes hatten darüber hinaus eine niedrige körperliche Fitness. Diese war mit erhöhten Leptinwerten - unabhängig vom Körperfett - assoziiert.

All diese Ergebnisse wurden in der Entwicklung einer App berücksichtigt, die ein individuelles Trainingsprogramm ermöglicht (Triangle).

Endokrinologische Veränderungen spielen auch vice versa eine große Rolle auf die Masse, Funktion und Kraft der Skelettmuskulatur, was insbesondere bei älteren Menschen im Rahmen der Diagnose Sarkopenie eine immer wichtigere Rolle spielt. So untersuchten wir die Bedeutung des Diabetes auf die Progredienz der Muskelparainterverschlechterung anhand einer populationsbasierten Beobachtungsstudie (KORA-Age) und konnten auch den positiven Einfluss einer frühzeitigen Insulintherapie versus alleiniger oraler Antidiabetikatherapie auf die Muskelmassenentwicklung zeigen.

Bei der Pathogenese der Sarkopenie scheinen verschiedene endokrinologische Einflüsse eine wichtige Rolle spielen. Wir etablierten 2018 ein Sarkopenie Register, um Diabetes und weitere neuroendokrinologische Einflüsse der Sarkopenie zu untersuchen.

Für die Habilitationsschrift wurden folgende relevante Publikationen eingebracht:

Humanes Modell der Diabetesentstehung- Patientinnen mit Gestationsdiabetes

Rottenkolber M*, **Ferrari U***, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Hetterich H, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Kohn D, Freiboth I, Hutter S, Hasbargen U, Lehmann R, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Lechner A. The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):E910-8. (IF: 5,531)

Psychoneuroendokrinologie und Diabetesentstehung

Ferrari U, Künzel H, Tröndle K, Rottenkolber M, Kohn D, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Hasbargen U, Hutter S, Parhofer KG, Kloiber S, Ising M, Seissler J, Lechner A. Poor sleep quality is associated with impaired glucose tolerance in women after gestational diabetes. J Psychiatr Res. 2015 Jun; 65:166-71. (5-Year IF: 4,761)

Ferrari U, Banning F, Freiboth I, Tröndle K, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Moschko S, Potzel A, Gar C, Sommer NN, Popp D, Seissler J, Lechner A, Künzel H. Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women with recent gestational diabetes. J Psychiatr Res. 2018 Feb; 97:89-93. (5-Year IF: 4,761)

Muskulatur und Diabetes

Gar C, Rottenkolber M, Grallert H, Banning F, Freiboth I, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Potzel A, Dauber V, Schendell C, Sommer NN, Wolfarth B, Seissler J, Lechner A, **Ferrari U**. Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes. PLoS One. 2017 Jun 13;12(6):e0179128. (IF: 2,806)

Ferrari U*, Then C*, Rottenkolber M, Selte C, Seissler J, Conzade R, Linkohr B, Peters A, Drey M, Thorand B. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. Acta Diabetol. 2020 Apr 4. doi: 10.1007/s00592-020-01523-7. (IF: 2,996)

1. Einleitung

Der Typ 2 Diabetes mellitus (T2D) besitzt eine hohe sozioökonomische Bedeutung für die einzelnen Betroffenen und die Gesellschaft. Weltweit betrifft die Erkrankung Diabetes einschließlich der geschätzten Dunkelziffer knapp 400 Millionen Menschen mit steigender Inzidenz. Der T2D ist eine multifaktorielle Erkrankung, die aus einer komplexen Interaktion von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und Verhalten entsteht. Bisherige Präventionsstrategien, die sich vor allem auf Lebensstilinterventionen oder die prophylaktische Gabe von Medikamenten wie Metformin stützen, sind oft nur moderat erfolgreich, unter anderem, weil sie vermutlich oft zu spät begonnen werden [1]. Zudem sind Lebensstilinterventionen für viele Menschen im täglichen Leben schwer dauerhaft umsetzbar. Für die Etablierung effektiverer Präventionsstrategien ist ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen des Diabetes notwendig.

Im Hinblick auf eine rechtzeitige Prävention sind insbesondere frühe metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit psychoneurologischen Faktoren wie Depression, Stress, Schlaf als auch muskuläre Faktoren, gekennzeichnet durch körperliche Fitness, Muskelkraft und Muskelmasse, vielversprechend, die ein erhöhtes Diabetesrisiko anzeigen, aber zu einem Zeitpunkt auftreten und präventiv angegangen werden können, zu dem die Blutzuckerregulation noch normal ist.

1.1 Humanes Modell der Diabetesentstehung

T2D entwickelt sich chronisch über Jahre bis Jahrzehnte bevor er sichtbar wird. Während dieser Zeit finden viele sekundäre Veränderungen im Stoffwechsel, der hormonellen Signalgebung und der Körperzusammensetzung statt, die schwer zu unterscheiden sind von denjenigen, die ursprünglich die pathophysiologischen Prozesse initiiert haben. Aus diesem Grund ist die frühe Pathogenese von T2D noch nicht vollständig verstanden. Sicherlich ist eine Kombination von Insulinresistenz (IR) und unzureichender Insulinsekretion notwendig, damit T2D sich letztendlich manifestieren kann [2]. Zu welchem Zeitpunkt und wie diese metabolischen Veränderungen zustande kommen und wie sie interagieren, ist unklar. Adipositas trägt in vielen Fällen zur Pathophysiologie bei, wobei nur ein Teil der

übergewichtigen Personen T2D entwickelt [3,4]. Daher könnten in einer Subgruppe spezifische Interaktionen zwischen Adipositas und IR bestehen. Ektopische Lipidablagerungen und subklinische Entzündungen werden derzeit als die wahrscheinlichsten Kandidaten für diese Verbindung angesehen [5,6]. Darüber hinaus existieren aber auch andere pathophysiologische Modelle [7] der Entstehung von IR und einer geringen Insulinsensitivität, welche auch in Abwesenheit von ektopischen Organtriglyzeriden beobachtet wurden [8]. Die Beta-Zell-Dysfunktion von T2D als weitere wichtige Komponente der Diabetesentstehung scheint eine relevante, jedoch nicht vollständig erklärende genetische Komponente aufzuweisen [9] und wird oft als ein spätes Ereignis im pathogenetischen Prozess betrachtet [5].

Die metabolische Phänotypisierung von jungen Risikopersonen hat wesentlich zu unserem Verständnis der T2D-Pathogenese beigetragen [10]. Da es keine eindeutigen Biomarker gibt, um diese Individuen zu identifizieren, stützen sich solche Studien hauptsächlich auf den Ansatz des prospektiven, bevölkerungsbasierten Designs mit einem langen Follow-up oder als zweiten Ansatz auf eine positive Familienanamnese. Der erste Ansatz erfordert große Stichprobengrößen und ist in Bezug auf den Umfang der Phänotypisierung restriktiv. Sich auf die Familiengeschichte zu verlassen umgeht diese Probleme, betrachtet aber nur ein ausgewähltes Szenario. Darüber hinaus ist trotz der bekannten Heritabilität von T2D die Fähigkeit, das individuelle Diabetesrisiko einer Person basierend auf der Familienanamnese allein vorherzusagen, begrenzt [11].

In dieser Arbeit verfolgten wir einen dritten Ansatz, um junge Probanden mit einem hohen T2D-Risiko zu identifizieren und untersuchten Frauen aus der Allgemeinbevölkerung mit im letzten Jahr aufgetretenem Gestationsdiabetes (GDM). GDM ist eine vorübergehende Beeinträchtigung des Glukosemetabolismus innerhalb der Schwangerschaft und betrifft abhängig von den diagnostischen Kriterien 1-24% der schwangeren Frauen [12].

GDM ist mit einem etwa 7-10-fach erhöhten Risiko für einen nachfolgenden T2D assoziiert [13–15]. Verschiedene Risikofaktoren wie ein BMI von 30 kg/m² oder mehr, ein Gestationsalter bei GDM-Diagnose von weniger als 24 Wochen, ein vorgeburtlicher 1-stündiger

Plasmaglukosespiegel von über 200 mg/dl und ein Erfordernis einer Insulintherapie [16] werden dabei für eine frühe Verschlechterung der Glukosestoffwechsellaage diskutiert.

1.2 Psychoneuroendokrinologie und Diabetesentstehung

Schlaf, Stress

In epidemiologischen Studien sind Schlafstörungen mit mehreren Stoffwechsel- und Gefäßerkrankungen verbunden, wie z.B. ein leicht erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen bei Frauen [17], metabolischen Erkrankungen [18], einer höheren Prävalenz von Adipositas und T2D [19]. Experimentelle Schlafstörungen beim Menschen führen schnell zu einer Beeinträchtigung der Glukosetoleranz durch erhöhte Insulinresistenz [19–25].

Schwangerschaft und postpartale Periode sind Zeiten, in denen die meisten Frauen eine eingeschränkte Schlafqualität sowohl in Bezug auf die Schlafdauer als auch durch vermehrte Schlafunterbrechungen erfahren [26].

Depression

Depression und Typ-2-Diabetes mellitus (T2D) interagieren bidirektional [27,28]. Depressionen erhöhen das T2D-Risiko um 37% [29], während Personen, die an T2D leiden, ein doppeltes Risiko haben, an Depressionen zu erkranken [30]. Depressionen beeinträchtigen auch den Behandlungserfolg von T2D, da sie das Compliance-Verhalten behindern und die Cortisol-Freisetzung stimulieren, was wiederum die Plasmaglukose erhöht [31,32]. Zusätzlich können viele Antidepressiva zu einer Gewichtszunahme führen [33]. Andererseits kann die Behandlung mit Antidepressiva die Blutzuckerkontrolle parallel zur Verbesserung der Psychopathologie verbessern [27,32].

Pathophysiologisch werden dazu Veränderungen von Leptin, Adiponectin, Resistin oder nicht veresterter Fettsäuren (NEFA) bei psychiatrischen Störungen wie Major Depression diskutiert [34,35]. Dabei scheint auch eine Wechselwirkung zwischen leptinergischen und serotonergen Systemen im Zentralnervensystem eine Rolle zu spielen [36].

1.3 Muskulatur und Diabetes

Muskulatur und Diabetesentstehung

Die körperliche Fitness und Aktivität sind wichtige Determinanten des Diabetesrisikos [37]. Die Glukoseaufnahme der Muskeln ist besonders wichtig für die postprandiale Glukosetoleranz, und regelmäßiges Training erhöht die Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur [38]. Darüber hinaus wird der Glukosestoffwechsel von trainierten Personen mit hoher körperlicher Fitness wahrscheinlich auch indirekt durch eine veränderte Interorgan-Kommunikation beeinflusst [39,40].

Solch ein Mediator stellt das Hormon Leptin dar, welches vom Fettgewebe als Indikator für die Menge der als Fett gespeicherten Energie produziert wird [41]. Sein Plasmaspiegel korreliert eng mit der Menge des Fettgewebes und damit auch dem Body Mass Index (BMI) [42]. Leptin wirkt vor allem zentral, besonders zur Kontrolle des Appetits [43]. Es ist auch für eine adäquate neuroendokrine Funktion erforderlich, d. h. die Sekretion von Sexualhormonen, Wachstums- und Schilddrüsenhormonen. Es wurde gezeigt, dass Leptin den Glukosestoffwechsel durch Erhöhung der Insulinsensitivität beeinflusst [44–47]. Dies geschieht hauptsächlich durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und durch direkte Einwirkung auf periphere Leptinrezeptoren im Skelettmuskel [46]. Überraschenderweise treten jedoch bei Menschen häufig gleichzeitig hohe Plasma-Leptinwerte mit einer Insulinresistenz auf. Andere Gruppen haben sogar eine negative Korrelation zwischen Nüchternplasma-Leptin und Insulinsensitivität nach Adjustierung des BMI gefunden [37]. Angesichts der insulinsensibilisierenden Wirkung von Leptin erfordert dieser Befund eine Dysfunktion oder Sättigung der Leptinsignals - Phänomene, die häufig unter dem Begriff „Leptinresistenz“ zusammengefasst werden. Diese wird durch die körperliche Fitness beeinflusst, wobei niedrige körperliche Fitness mit einem hohen Leptinspiegel assoziiert werden [37,48–50], welche durch körperliche Betätigung reduziert werden kann [51].

Diabetesauswirkungen auf die Muskulatur

T2D steigt mit seiner Prävalenz im Alter an, ist somit bei geriatrischen Patienten sehr verbreitet und einer der stärksten assoziierenden Faktoren für die Einschränkung der Mobilität und ein Risikofaktor für zukünftige Immobilität und den Verlust der Unabhängigkeit [52]. Die genauen Gründe für die erhöhte Muskeldysfunktion bei T2D sind noch weitgehend unbekannt. Viele Untersuchungen dahingehend sind im Querschnitt betrachtet.

Mechanismen, die möglicherweise eine diabetesbedingte Muskelfunktionsstörung erklären können, sind Hyperglykämie-assoziiertes oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion [53], verminderte makro- und mikrovaskuläre Muskelreserven, Dysfunktion der Muskelinnervation [54], Insulinresistenz sowie möglicherweise negative Auswirkungen von Antidiabetika [55]. Darüber hinaus haben T2D und Funktion der Verschlechterung der Skelettmuskulatur mehrere gemeinsame Risikofaktoren, wie z.B. Adipositas, körperliche Inaktivität und chronische niedriggradige Entzündung [56]. Die Skelettmuskulatur ist sowohl an der chronischen Entzündung beteiligt als auch von ihr beeinflusst. Der Muskel ist ein endokrines Organ, das Myokine ausscheidet, darunter Interleukin 6, ein pro-inflammatorisches Zytokin, das am niedriggradigen Entzündungsstatus beteiligt ist und die Entwicklung des metabolischen Syndroms und von T2D fördert [57]. In umgekehrter Richtung führen erhöhte Interleukin-6- und Tumornekrosefaktor- α -Spiegel im Serum und in den Muskeln zu einem Verlust von Muskelfasern [52].

Muskelbiopsien von diabetischen Teilnehmern zeigen eine verminderte Anzahl der vorwiegend oxidativen Typ-I-Fasern im Verhältnis zu den primär glykolytischen Typ-II-Fasern. Dieses verschobene Verhältnis der Muskelfasertypen kann zur Insulinresistenz beitragen. Die Insulinresistenz wiederum ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine verminderte Skelettmuskelmasse [58–60].

Eine antidiabetische Therapiestrategie mit einem positiven Einfluss auf die Skelettmuskulatur steht noch aus. Häufig verwendete orale Antidiabetika, wie Biguanide und Sulfonylharnstoffe, können sogar die Muskeldegeneration fördern. Potenziell muskelprotektive Wirkstoffe wie Glitazone haben aufgrund eines insgesamt ungünstigen Nutzen-/Risikoprofils ein begrenztes

Indikationsspektrum und die Daten über Inkretine sind unzureichend [61]. Insulin ist ein anaboles Hormon, das die Muskelproteinsynthese steigert und den Abbau begrenzt [62], wodurch Insulin ein Kandidat für die Behandlung von T2D und Muskelfunktionsstörungen insbesondere bei älteren Menschen sein könnte. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die Insulintherapie den Proteinanabolismus bei jüngeren Patienten mit T2D stimuliert [63]. In derselben Studie profitierten jedoch ältere Teilnehmer mit T2D nicht von der Insulintherapie in Bezug auf Muskelmasse und -funktion [63].

Es fehlen somit Längsschnittdaten in bevölkerungsbezogenen Kohorten über die Assoziation von T2D und Insulinbehandlung mit Veränderungen der Muskelmasse, Kraft oder Funktion.

2. Zielsetzung, Fragestellungen

Übergeordnete **Zielsetzung** der vorgestellten Studien ist es, die Verknüpfung von psychoneurologischen, endokrinologischen und muskulären Veränderungen und dem Glukosemetabolismus zu untersuchen.

Bei Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes als Hochrisikopopulation um pathogenetische Prinzipien und Ansätze zur Prävention von T2D aufzuzeigen.

In der Kohorte der bevölkerungsbezogenen KORA (Cooperative Health Research in der Region Augsburg) -Age-Studie analysierten wir longitudinal Patienten mit T2D versus ohne T2D auf die Veränderungen der Muskelmasse, der Muskelkraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Folgende **Fragestellungen** wurden konkret untersucht:

1) Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes als humanes Modell zur Untersuchung der Pathogenese des T2D

Welche frühen metabolischen Besonderheiten liegen bei Frauen mit einem in der letzten Schwangerschaft aufgetretenem Gestationsdiabetes (post GDM) vor, einer Risikokohorte für die Entwicklung von T2D?

2) Psychoneuroendokrinologie und Diabetesentstehung

- a) Welche **Assoziation zwischen Schlaf und Glukosemetabolismus** können in diesem Hochrisikokollektiv gefunden werden? Und welche Rolle spielt **Stress**?
- b) Sind leichte bis mittelschwere **depressive Symptome** assoziiert mit pathologischem Glukosestoffwechsel?
- c) Welche weiteren **molekularen Marker wie Adiponectin, Resistin, Fetuin A** könnten bei all diesen Prozessen eine Rolle spielen?

3) Muskulatur und Diabetes

- a) Haben Frauen post GDM eine niedrigere **körperlicher Fitness** als Frauen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft?
- b) Und ist dabei **körperliche Fitness mit Leptin** assoziiert, unabhängig von der Körperfettmasse (gemessen durch BMI, BIA, MRT)?
- c) Welchen Einfluss hat die Therapie mit **Insulin versus oralen Antidiabetika auf die jeweiligen muskulären Veränderungen** bei Patienten mit antidiabetischer Behandlung?

3. Ergebnisse

3.1 Das metabolische Profil bei Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes

Studienaufbau/Methodik der Kohortenstudie

In die Analyse der folgenden Publikationen eingehenden Probanden nahmen an der prospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie zur Prädiktion, Prävention und Subklassifizierung von Typ-2-Diabetes (PPS-Diab-Studie) teil. Diese wurden konsekutiv vom Diabeteszentrum und der gynäkologischen Klinik des Klinikum der Universität München zwischen November 2011 und Dezember 2013 eingeschlossen. Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes (post-GDM) und Frauen nach einer normoglykämischen Schwangerschaft (Kontrollpersonen) wurden im Verhältnis 2:1 rekrutiert.

Die Diagnose GDM basierte auf einem 75-g oralen Glukosetoleranz Test (oGTT) nach der 23. Schwangerschaftswoche. Die Cut-Off-Werte für GDM waren 92/180/153 mg/dl Plasmaglukose gemäß den Empfehlungen der *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)*. Frauen konnten als Kontrollpersonen teilnehmen, wenn sie in einer früheren Schwangerschaft keinen GDM hatten, das bedeutet entweder einen normalen 75-g-oGTT oder ein normales 50-g-Screening-oGTT (<135mg/dl Plasmaglukose) nach der 23. Schwangerschaftswoche. Ausschlusskriterien für diese Studie waren Alkohol- oder Substanzmissbrauch und chronische Erkrankungen, die eine Medikation erforderlich machten (mit Ausnahme von Hypothyreose und leichter Hypertonie).

Alle in dieser Analyse verwendeten Daten wurden beim Basisbesuch der PPS-Diab-Studie 3 bis 16 Monate nach der Indexschwangerschaft erhoben. Zur Diabetesdiagnostik wurde ein 75 g 5-Punkt-oGTT nüchtern (seit mindestens 10 Stunden) durchgeführt. Eine eingeschränkte Nüchternglukose (IFG), Glukoseintoleranz (IGT) und T2D wurden entsprechend den Definitionen der *American Diabetes Association* diagnostiziert [64,65].

Messungen der Insulinsensitivität und Sekretion aus dem oGTT

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) wurde nach Matsuda und DeFronzo berechnet ($ISI = 10.000 / \text{Quadratwurzel von } [\text{Nüchtern-Glukose} \times \text{Nüchtern-Insulin}] \times [\text{MW-Glukose} \times \text{MW-Insulin während des oGTT}]$) [66]. Dabei steht ein erhöhter Matsuda-Index für eine erhöhte Insulinsensitivität als Zusammensetzung der Insulinsensitivität von Leber- und peripherem Gewebe [67].

Der Dispositionsindex (DI) wurde aus dem oGTT als ISI bei 30 Minuten berechnet [68]. Dieser wurde in einer Subgruppe der PPS-Diab Kohorte gegen hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp validiert. Der Anstieg des Seruminsulins während der ersten 30 Minuten des oGTT ($\Delta I_{30'}$) wurde verwendet, weil seine Vorhersagekapazität für die Erstphasensekretion im intravenösen Glukosetoleranztest signifikant besser war als die des insulinogenen Index (Verhältnis des Inkrements von Insulin zu dem von Plasmaglukose während der ersten 30 Minuten der oGTT), das in anderen Studien zur Berechnung des DI verwendet wurde

Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

In einem Teil der Kohorte wurden an einem separaten Tag eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung und MRS-Untersuchung durchgeführt (3-T-System, Ingenia oder Achieva; Philips Healthcare) zur Bestimmung der Fettverteilung (Ganzkörper, viszeral und abdominal). Leberfettschätzungen wurden von einer modifizierten Zweipunkt-Dixon-Sequenz abgeleitet [69]. Myozelluläres Fett wurde im Musculus tibialis anterior und Musculus soleus durch Spektroskopie bestimmt [70].

Weitere klinische Parameter

Anthropometrische Daten umfassten Größe, Taille und Hüftumfang und die Folgenden:

Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Körpergewicht und Körperfettmasse in Ergänzung zur MRT Untersuchung wurden unter Verwendung einer bioelektrischen Impedanzanalyseskala (Tanita BC-418; Tanita

Corporation) gemessen [71,72]. Einfrequenz (SF) BC-418 MA 8-Kontakt-Elektrode BIA (Tanita Corp., Tokio, Japan) wurde wie zuvor beschrieben [73] mit GMON Pro Software verwendet, um die erhaltenen Daten für weitere Analysen zu exportieren (Medizin & Service GmbH, Chemnitz). Ein integrierter Algorithmus berechnete automatisch den BMI als Gewicht geteilt durch das Quadrat der Körpergröße [kg/m^2] und den prozentualen Anteil an Körperfett.

Blutdruck

Systolischer und diastolischer Blutdruck (RR) wurden von allen Probanden in sitzender Position gemessen (beide Arme und wiederholte Messungen; der Durchschnitt des Armes mit dem höheren Wert wurde aufgezeichnet).

Fitness-Parameter

Zur Bestimmung der körperlichen Fitness (PF) wurde ein kardiopulmonaler Belastungstest mit einem Fahrradergometer unter Verwendung des kardiopulmonalen Belastungstestsystems MasterScreen CPX (Care Fusion, Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Vor diesem Test wurde die kardiopulmonale Gesundheit aus der Krankengeschichte und der klinischen Untersuchung einschließlich der Auskultation und Messung des Ruheblutdrucks ermittelt. Aufgrund der Heterogenität der Studienkohorte in Bezug auf das körperliche Fitnessniveau verwendeten wir für alle Teilnehmer ein standardisiertes schrittweises Rampenprotokoll. Es bestand aus Rampen von 25 W mit 3 minütiger Dauer, beginnend mit einer Referenzphase ohne Last. Um eine Plateauphase der Sauerstoffkurve zu erreichen, die zur Bestimmung der maximal möglichen Sauerstoffaufnahme des kardiopulmonalen Systems ($\text{VO}_{2\text{max}}$) erforderlich ist, sind ein individualisiertes, steiles Rampenprotokoll und eine angemessene Basiserfassung erforderlich. Die Kenntnis der Fitness der einzelnen Studienteilnehmerin, die auch mit dem Testverfahren vertraut hätte sein müssen, wären Voraussetzungen des Verfahrens, welche nicht erfüllt werden konnten.

In unserer Studie haben wir daher die maximale Sauerstoffaufnahme vor Beendigung der Arbeitsbelastung ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) bestimmt, eine enge Annäherung an $\text{VO}_{2\text{max}}$ [74].

Das 12-Kanal-EKG, die Sauerstoffaufnahme und das Ausatmen von Kohlendioxid wurden kontinuierlich überwacht, und am Ende jedes Inkrements wurde das Kapillarlaktat mit einem SuperGL-Analysegerät (Hitado, Möhnesee, Deutschland) gemessen, und die Teilnehmer wurden gebeten, ihre wahrgenommene Belastung mit dem Zeigen auf einer BORG-Skala [75] zu bewerten. Für einen gültigen Belastungstest war ein maximales Atemaustauschverhältnis (RER) von mindestens 1,05 erforderlich.

Labormethoden

Blutproben wurden sofort nach Entnahme verarbeitet oder in Aliquots bei -80°C gelagert. Standardmethoden wurden verwendet, zur Bestimmung von Glukose (Glukose-oxidase-Methode, Glucose HK Gen.3, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), HbA1c (VARIANT™ II TURBO HbA1x Kit-2.0, Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA), Seruminsulin (CLIA, DiaSorin LIASON-Systeme, Saluggia, Italien), Plasma-Leptin (ELISA "Dual Range", Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland), hochempfindlichen C-reaktiven Protein (hs-CRP; Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Deutschland) und Blutlipiden (LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride; enzymatischer Kalorietest, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Die NEFA-Konzentration wurde durch enzymatische kalorimetrische Methode (NEFA Kit, Wako Chemicals, Neuss, Deutschland) gemessen.

Statistische Analysen

Alle metrischen und normalverteilten Variablen wurden als Mittelwert \pm SD angegeben. Nicht normal verteilte Variablen wurden als Median (erstes Quartil-drittes Quartil) und kategoriale Variablen als Häufigkeit (Prozentsatz) angegeben. Um Gruppen zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen und der exakte χ^2 - oder Fisher-Exakt-Test für kategoriale Variablen verwendet. p-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde für die Korrelationsanalyse berechnet. Es wurden univariate und multivariate logistische und lineare Regressionsmodelle durchgeführt. Um mögliche Prädiktoren zu ermitteln, wurde ein lineares Lasso-

Regressionsmodell verwendet [76]. Die Lasso-Regression ist eine mit *Penalty* (Strafe) arbeitende Regressionsmethode und verhindert aufgrund der *Shrinkage* (Schrumpfung) der geschätzten Regressionskoeffizienten eine Überadjustierung bei Vorhandensein einer Multikollinearität der Prädiktoren. Die abhängige Variable im Lasso-Modell war das logarithmierte ISI. Das Schwarz-Bayes'sche Informationskriterium wurde als Auswahlkriterium verwendet, um ein *sparse* Modell zu erstellen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (IBM-SPSS Inc, Chicago, IL), SAS (Version 9.2; SAS Institute Inc.) oder R (Version 3.0.2; <http://www.R-project.org>) durchgeführt.

Ergebnisse

Beschreibung der Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Frauen der *PPS-Diab Study* zum Zeitpunkt der Untersuchung 3–16 Monate nach Geburt der Indexschwangerschaft, stratifiziert nach GDM-Status in dieser Schwangerschaft (post GDM)

Gruppe	post GDM	Kontrollen	p-Wert
Anzahl der Frauen	96	51	
<u>Klinische Charakteristika</u>			
Insulin während der Schwangerschaft, n (%)	58 (60,4)		
Derzeitige Glukosetoleranz, n (%)			
NGT	62 (64,6)	48 (94,1)	<0,001 ^a
IFG	15 (15,6)	3 (5,9)	
IGT	13 (13,5)	0	
IFG + IGT	4 (4,2)	0	
T2D	2 (2,1)	0	
Alter, in Jahren (MW ± SD)	35,9 ± 4,0	35,2 ± 3,9	0,531 ^b
Zeit nach Entbindung in Monaten (MW ± SD)	9,1 ± 3,2	8,7 ± 2,3	0,483 ^b
Primipara, n (%)	49 (51,0)	28 (54,9)	0,730 ^c
Stillen zum Zeitpunkt der Untersuchung, n (%)			
voll	6 (6,3)	0	0,009 ^a
partial	26 (27,1)	25 (49,0)	
nicht	64 (66,7)	26 (51,0)	
Raucher, n (%)			
Ja	8 (8,3)	2 (3,9)	0,495 ^a
Nein	88 (91,7)	49 (96,1)	
Ex-Raucher	31 (32,3)	14 (27,5)	0,568 ^c

Familienanamnese T2D (Verwandter 1.Grades), n (%)	27 (28,1)	10 (19,6)	0,257 ^c
Familienanamnese von GDM (Verwandter 1.Grades), n (%)	10 (10,4)	2 (3,9)	0,218 ^a
BMI, kg/m² (MW ± SD)	26,3 ± 6,3	23,6 ± 4,0	0,009 ^b
Taillenumfang, cm (MW ± SD)	83,5 ± 12,7 (n = 91)	77,7 ± 9,7	0,007 ^b
Systolischer RR, mm Hg (MW ± SD)	121,2 ± 10,8	115,4 ± 11,2	0,004 ^b
Diastolischer RR, mm Hg (MW ± SD)	76,1 ± 8,9	72,9 ± 9,1	0,051 ^b
<u>Klinische Laborchemie (median, Q1–Q3)</u>			
Triglyzeride, mg/dl	71,0 (55,0–92,5)	62,0 (50,0–87,0)	0,155 ^b
LDL Cholesterol, mg/dl	103,5 (87,5–119,5)	108,0 (93,0–130,0)	0,088 ^b
HDL Cholesterol, mg/dl	61,0 (49,0–69,5)	62,0 (57,0–75,0)	0,049 ^b
hsCRP	0,08 (0,02–0,31)	0,04 (0,01–0,11)	0,063 ^b
Ferritin, µg/L	33,0 (19,0–47,0)	26,0 (16,0–45,0)	0,201 ^b
γ-GT, U/L	14,5 (12,0–20,5)	14,0 (11,0–18,0)	0,419 ^b
TSH, µU/mL	1,7 (1,1–2,1)	1,8 (1,2–3,1)	0,092 ^b
<u>Glukosemetabolismus (median, Q1–Q3)</u>			
Nüchtern-Plasmaglukose, mg/dl	93,5 (89,0–98,0)	90,0 (83,0–92,0)	<0,001 ^b
Plasmaglukose 2 h, mg/dl	115,5 (99,5–132,5)	94,0 (82,0–110,0)	<0,001 ^b
ISI (Insulinsensitivität)	4,2 (2,9–6,9)	6,6 (4,8–8,8)	<0,001 ^b
ΔI30' (Insulinstieg in den ersten 30min)	42,9 (29,9–69,0)	42,3 (31,3–58,4)	0,527 ^b
DI (Disposistionsindex)	200,4 (151,9–280,8)	297,2 (215,9–368,3)	<0,001 ^b
<u>Proteinmediatoren (median, Q1–Q3)</u>			
Fetuin-A [ng/ml]	294,3 (271,5–330,1)	263,6(242,6–295,0)	<0,001 ^b
Leptin [ng/ml]	10,8 (6,9–16,3)	6,7 (2,8–11,6)	<0,001 ^b
Adiponectin [ng/ml]	9,4 (6,9–14,4)	11,7 (9,3–14,7)	0,120 ^b
Resistin [ng/ml]	8,4 (6,8–10,7)	9,0 (7,6–11,0)	0,464 ^b
NEFAs	587,0 (461,5–685,5)	555,0(444,0–711,0)	0,517 ^b

^a Fisher exact test, ^b Mann-Whitney U test

Metabolische Unterschiede zwischen Frauen post GDM und Kontrollen

In univariaten logistischen Regressionsanalysen für die abhängige Variable post GDM / Kontrollstatus waren folgende Prädiktoren signifikant: BMI (p = 0,010), Taillenumfang (p = 0,007), systolischer (p = 0,004) und diastolischer Blutdruck (p = 0,046), HDL-Cholesterin (p = 0,04) TSH (p = 0,04), ISI (p <0,001), DI (p <0,001), Fetuin-A (p <0,001) und Leptin (p = 0,001).

In einem multivariaten Modell, das alle signifikanten Variablen enthielt, die univariat signifikant waren, blieben ein niedrigerer DI (OR 0,995 (0,991-1,000); p = 0,030) und erhöhtes Plasma Fetuin-A (OR 1,013 (1,002-1,024) p = 0,023) mit dem Status post GDM assoziiert. Der ISI war in dem adjustierten Modell nicht signifikant, aber es muss berücksichtigt werden, dass er zur

Berechnung des DI verwendet wird und dass mehrere der Variablen im Modell (BMI, Leptin, Taillenumfang, HDL-Cholesterin, systolischer und diastolischer Blutdruck) stark korrelieren. Wenn diese Variablen aus dem multivariaten Modell entfernt wurden, blieb eine niedrige ISI signifikant mit dem post GDM-Status assoziiert (OR 0,853 (0,762-0,954), $p = 0,0053$).

Wir wiederholten die Regressionsanalysen nur mit den normoglykämischen Studienteilnehmern. Im multivariaten Modell blieb der DI signifikant (OR 0,995 (0,990-0,999); $p = 0,028$), während der p-Wert von Fetuin-A auf 0,08 anstieg (OR 1,010 (0,999-1,022)).

Vergleiche des Dispositionsindex, dem Insulinsensitivitätsindex und des Plasma Fetuin-A zwischen normoglykämischen Kontrollen (NGT-C), normoglykämische Frauen post GDM (NGT-GDM) und Frauen nach GDM mit PGT(PGT-GDM) sind in Abbildung 1 dargestellt:

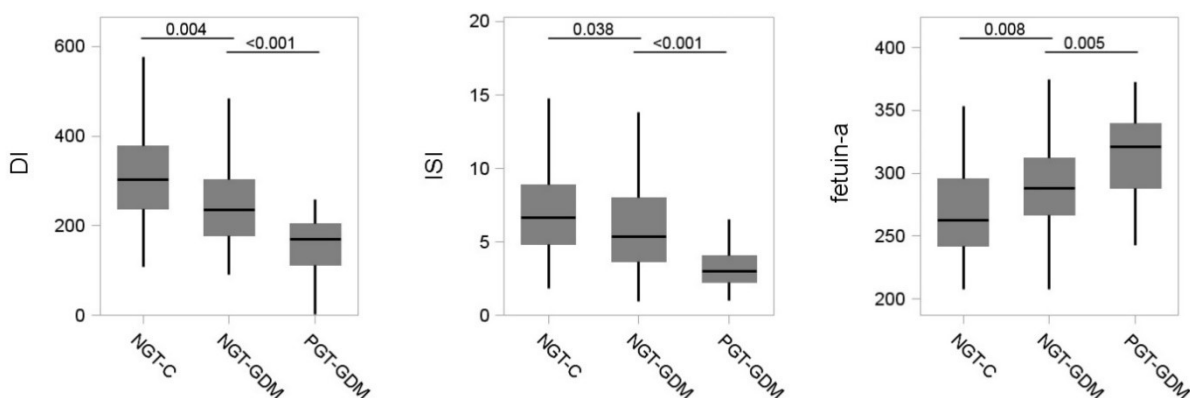


Abbildung 1: DI, ISI und Fetuin-A in normoglykämischen Kontrollen (NGT-C), normoglykämische Frauen nach GDM (NGT-GDM) und Frauen nach GDM mit pathologischer Glukosetoleranz (PGT-GDM). Kruskal-Wallis-Test über alle Gruppen mit $p < 0,0001$ für alle 3 Variablen; p-Werte in den Diagrammen gezeigt von nachfolgenden paarweisen Vergleichen (Mann-Whitney-U-Test) zwischen NGT-C und NGT-GDM sowie zwischen NGT-GDM und PGT-GDM.

Zusammenfassend fanden wir, dass ein niedriger ISI, andere Komponenten des metabolischen Syndroms und erhöhte Fetuin-A-Spiegel mit pathologischer Glukosetoleranz bei Frauen nach GDM assoziiert waren

Als nächstes untersuchten wir, wie die Insulinsensitivität mit dem Plasma-Glukosespiegel bei Frauen nach GDM und bei Kontrollpersonen korreliert. Zuerst haben wir Lösskurven für die Beziehung zwischen ISI und Nüchtern- (Abbildung 2A) und 2h oGTT-Plasmaglukose

(Abbildung 2B), separat für die post GDM-Gruppe und Kontrollen, ermittelt. Wir fanden heraus, dass in beiden Kohorten Nüchtern- und 2h-Glukose mit geringerer Insulinsensitivität anstiegen. Nüchternglukose bei Frauen nach GDM bei jedem Niveau der Insulinsensitivität war etwas höher als bei den Kontrollen. Die 2h-Glukose war in der post GDM-Kohorte deutlich höher, insbesondere bei niedrigen Insulinsensitivitäten (Abbildung 2B). Unter Verwendung eines segmentierten Regressionsmodells fanden wir einen Bruchpunkt bei einer ISI von 5,7 (95% CI: 3,6-7,9) in der ISI-2h Plasmaglukosekurve für die Frauen nach GDM (2C). Unterhalb dieses Wendepunktes stieg die 2h-Plasmaglukose mit weiter abnehmenden ISI-Werten stark an, wohingegen oberhalb des Bruchpunkts nur eine schwache lineare Beziehung identifiziert wurde. Alle Frauen mit T2D und IGT und die meisten Frauen mit IFG hatten einen ISI unterhalb des Wendepunktes.

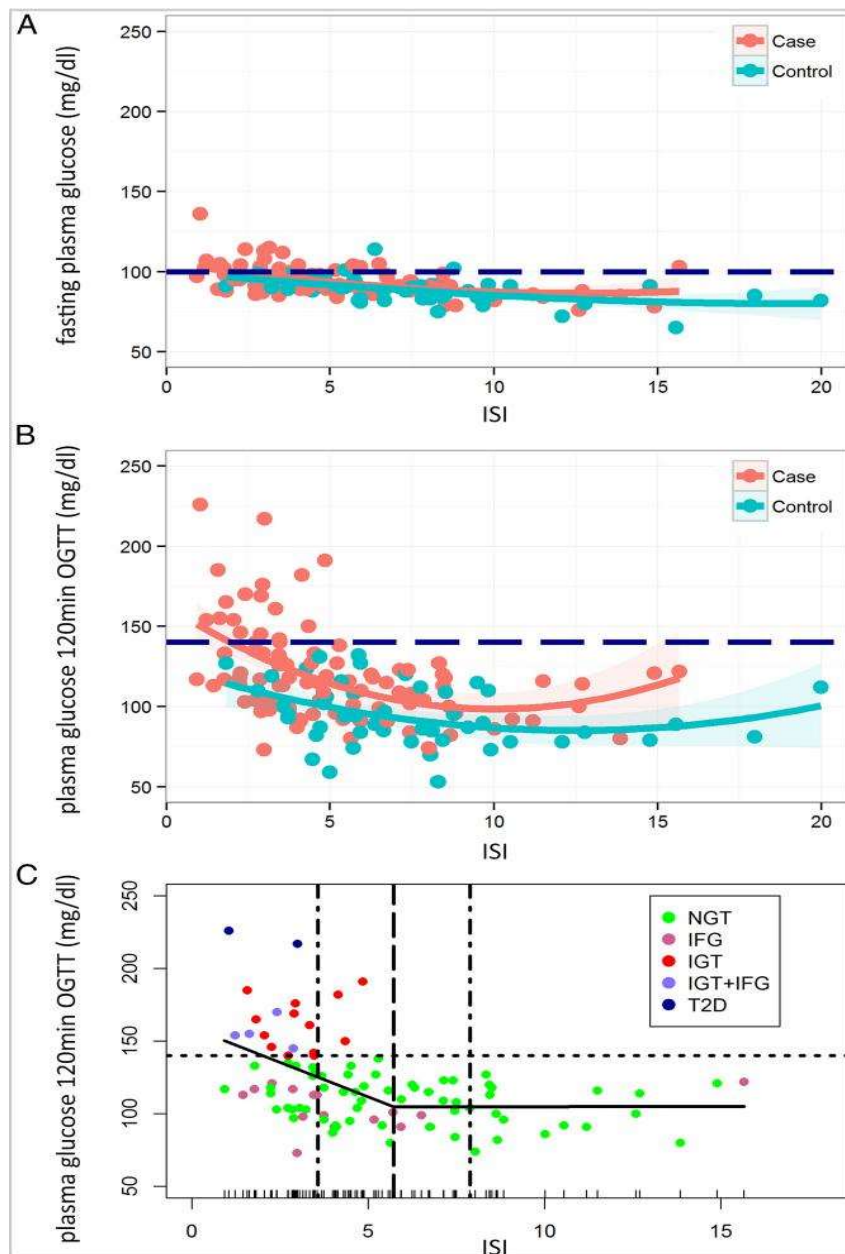


Abbildung 2. A/B/C:

A: Beziehung zwischen ISI und Nüchternplasmaglukose und

B: ISI und Plasmaglukose bei 120 Minuten oGTT-Wert bei Frauen nach GDM (in Rot) und bei Kontrollpersonen (in Blau).

Die durchgezogenen Linien sind die Lösskurven und die schattierten Bänder um jede Lösskurve geben das 95% -Konfidenzintervall an. Die gestrichelten Linien geben die oberen Grenzen der normalen Glukosewerte an.

C: Adjustierung der segmentierten linearen Regression an den Plasmaglukose-oGTT-Wert von 120 Minuten und den ISI in der Gruppe nach GDM.

Um andere Faktoren, die mit PGT post GDM assoziiert waren, zu identifizieren, führten wir univariate logistische Regressionsanalysen für PGT gegen NGT in der post GDM-Kohorte durch. Zum ISI adjustiert für BMI waren Taillenumfang, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, Fetuin-

A, Leptin, Gamma-Glutamyl-Transferase, nicht veresterte Fettsäuren (NEFA) und der DI in dieser Analyse signifikant.

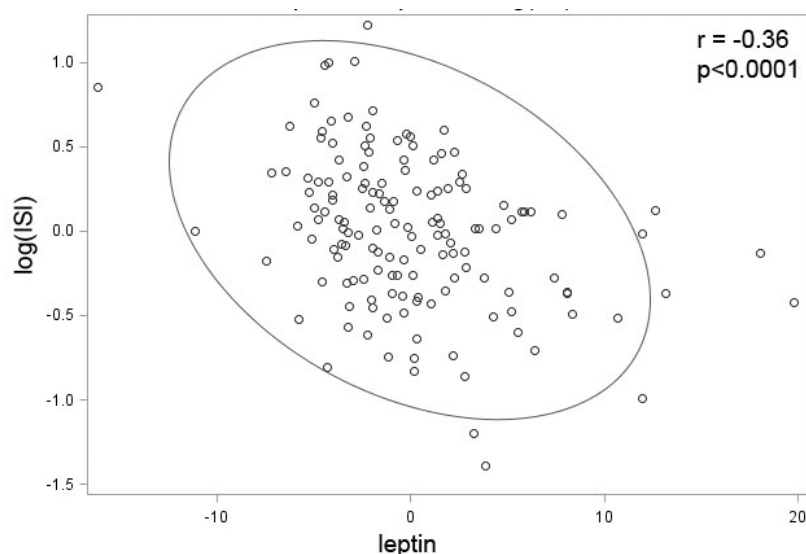


Abbildung 3: Lineare Korrelationsanalyse des Nüchternplasma-Leptins und log_{ISI}, adjustiert für BMI

In univariaten linearen Modellen einer Subgruppenanalyse mit durchgeführte MRT/MRS – Untersuchung waren sowohl in den normoglykämischen Studienteilnehmern in der Schwangerschaft als auch in der post-GDM-Gruppe, das intraabdominale Fettvolumen und der Leberfettgehalt für log_{ISI} prädiktiv. In multiplen linearen Regressionsmodellen, die um den BMI adjustiert wurden, blieb jedoch keiner der Parameter signifikant oder verbesserte die gesamte Vorhersagekapazität des log_{ISI} (Tabelle 2).

Tabelle 2: Parameter der MRI/MRS Substudie; p-Werte und adjustiertes R² Werte für das lineare Regressionsmodell mit und ohne BMI-Adjustierung; log_{ISI} als abhängige Variable

Parameter	unadj. Modell		Adjustiert für BMI	
	p-Wert	adjust. R ²	p-Wert	Adjust. R ²
BMI	<0,001	0,458	-	-
Intraabdominales Fett	<0,001	0,331	0,455	0,454
Leberfett	0,003	0,189	0,881	0,450
Intramyozelluläre Lipide im Musculus soleus	0,457	0,075	0,471	0,454
intramyozelluläre Lipide im Musculus tibialis anterior	0,967	0,067	0,427	0,455
Ratio intraabdominales Fett / Subkutanem Fett	0,670	0,069	0,514	0,453

Ratio	intraabdominales	Fett/	0,063	0,117	0,825	0,450
Gesamtkörperfett						

3.2 Psychoneuroendokrinologie und Diabetesentstehung

3.3.1 Schlafqualität, Stresswahrnehmung und Glukosemetabolismus

Ergänzende Methodik:

Schlafqualität und Stresslevel wurden anhand der folgenden Fragebögen bewertet:

(i) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [77]: Häufigkeit von Schlafstörungen, Einschätzung der Schlafqualität, normale Schlafzeiten, Schlafbeginn-Latenz, die Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmitteln und die Tagesmüdigkeit werden durch den PSQI - Fragebogen für den Zeitraum der letzten 4 Wochen vor Untersuchung erfasst. Dieser besteht aus insgesamt 18 Items, die 7 Domänen (jeweils mit einer Bewertung zwischen 0 und 3) zugeordnet sind, so dass ein maximaler Bewertungsscore von 21 erreicht werden kann. Je höher der Gesamtwert, desto niedriger die Schlafqualität. Eine übliche Schwelle für schlechte Schlafqualität ist ein PSQI-Wert über 5. Der Fragebogen zeigt eine gute Korrelation zu objektiven Schlafparametern [78].

(ii) Perceived Stress Scale (PSS) [79]: Dieser Fragebogen misst den Grad, in dem Situationen im eigenen Leben als stressig bewertet werden. Der PSS umfasst zehn Fragen (PSS-10) zu den letzten vier Wochen. Es kann eine Gesamtpunktzahl von 0 für keinen Stress bis 50 für maximalen Stress erreicht werden.

Ergebnisse

Wie oben beschrieben zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Post-GDM-Patienten und Kontrollen für Nüchtern-, 2-Stunden-Plasmaglukose im oGTT, den Matsuda-Insulinsensitivitätsindex und den systolischen Blutdruck. Es gab keinen Unterschied zwischen der Post-GDM- und der Kontrollgruppe in Bezug auf Alter, Schlafqualität und Stresswahrnehmung, erhoben durch den PSQI (6,0 (5,0-9,0) vs. 6,5 (5,0-8,0) und PSS (22,0 (17,0-30,0) vs. 23,0 (18,0-25,0)).

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen Schlafqualität und dem Nüchtern- und 2-Stunden-Plasmaglukosespiegel innerhalb der Post-GDM-Kohorte.

Schlafqualität - erfasst über den Pittsburgh Schlafqualität Index (PSQI) - korrelierte mit dem oGTT-2 h-Plasma Glukose Wert der Gruppe der Frauen nach GDM ($\delta = 0,41$; $p = 0,0012$).

Es wurde keine Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und dem PSQI (post GDM-Gruppe $p = 0,18$; Kontrollen $p = 0,57$) und der Insulinsensitivität (post GDM-Gruppe $p = 0,57$; Kontrollen $p = 0,24$) nach Adjustierung für BMI gefunden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Spearman Korrelationskoeffizienten der Post-GDM-Gruppe

Variable	PSQI	PSS
2 h Plasma-Glukosewert [mg/dl]	0.41**	0.19
ISI	-0.36**	-0.17
$\Delta I_{30'}$	0.05	0.14
PSQI		0.39*
PSS	0.30	
Syst.RR [mm Hg]	0.28*	0.28*
Diast. RR [mm Hg]	0.29*	0.19

Signifikanzlevel: * $<0,05$ ** $<0,01$ *** $<0,001$

Die Assoziation des PSQI-Scores zum 2-Stunden-oGTT-Plasmaglukosespiegel (abhängige Variable) blieb statistisch signifikant ($p = 0,040$), jedoch nicht mit der Insulinsensitivität im multivariaten linearen Regressionsmodellen mit Adjustierung für Alter, BMI und Zeit nach der Geburt.

Wir analysierten auch prädiktive Faktoren für Schlafstörungen, d. h. für einen PSQI-Score > 5 bei Frauen nach GDM über eine logistische Regressionsanalyse. Stresswahrnehmung - ermittelt über den Perceived Stress Scale (PSS) - war ein unabhängiger Risikofaktor (OR 1.12; 95% CI 1,02-1,23) für Schlafstörungen. Keinen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität zeigten dagegen BMI, Alter, Primipara Status oder Zeitpunkt nach der Entbindung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Analyse der Risikofaktoren für eine schlechte Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score>5) anhand multivariater Regressionsanalyse berechnet

Variable	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Post GDM Status (Ref. Post GDM)	0,693 (0,250-1,919)	0,4806
BMI [kg/m ²]	1,016 (0,927-1,115)	0,7306
Alter [Jahren]	0,959 (0,838-1,097)	0,5434
Monate nach Entbindung [Monate]	0,995 (0,840-1,178)	0,9497
Primipara (Ref, Nicht-Primipara)	1,161 (0,411-3,284)	0,7779
Perceived Stress Scale (PSS)	1,115 (1,025-1,213)	0,0110

3.3.2 Depressive Symptome und Glukosemetabolismus

Ergänzende Methodik:

Das Beck-Depressionsinventar (BDI) I (16%) und II (84%) [80,81] wurde verwendet, um depressive Symptome zu beurteilen. Dies ist ein 21-Fragen-Multiple-Choice-Fragebogen für Personen im Alter von 13 Jahren und älter mit Informationen zu depressiven Symptomen (z. B. Hoffnungslosigkeit, Reizbarkeit), Erkenntnissen (z. B. Schuldgefühlen, Bestrafungsgefühlen) und körperlichen Symptomen (z. B. Müdigkeit, Gewichtsverlust). Die Bewertungen werden wie folgt eingestuft: keine depressiven Symptome (BDI I: 0–9; BDI II: 0–13), leichte depressive Symptome (BDI I: 10–18; BDI II: 14–19), mäßige depressive Symptome (BDI I: 19–29; BDI II: 20–28) und schwere depressive Symptome (BDI I: 30–63; BDI II: 29–63).

Des Weiteren wurde das State-Trait Anxiety Inventory (STAI) zur Bewertung von Angststörungen [82] erhoben, differenziert nach Zustand (*State* (STAIX1)) und Eigenschaft (*Trait* (STAIX2)) der Angstsymptomatik [83].

Ergebnisse

Der Anteil der Frauen mit pathologischen Glukosemetabolismus (beeinträchtigte Nüchternglukose, gestörte Glukosetoleranz oder T2D) war in der Gruppe mit leichten oder mäßigen depressiven Symptomen höher als bei den Frauen ohne depressive Symptome (59,1% vs. 33,1%, $p = 0,018$), der mittlere Insulinsensitivitätsindex war bei Frauen mit leichten bis mittelschweren depressiven Symptomen niedriger (Tabelle 5).

Frauen mit depressiven Symptomen hatten auch einen höheren BMI, systolischen Blutdruck, Plasma-Leptin- Werte, Plasma-Resistin-Werte und abdominales viszerale Fettvolumen quantifiziert durch Magnetresonanztomographie (MRI).

Wir verglichen auch Schlafqualität (PSQI), Stress (PSS) und Angst (STAI, differenziert nach Angst als Zustand (*state-Angst*) (STAIX1) und Eigenschaft (*trait-Angst*) (STAIX2)) zwischen den Probanden mit und ohne depressiven Symptomen, die alle statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientencharakteristika stratifiziert für Depressionssymptomatik

	Keine depressive Symptomatik	Leichte/mäßige depressive Symptomatik	p-Wert
Probandenanzahl (n)	151	22	
<u>Klinische Charakteristika</u>			
Alter [Jahren] (MW ± SD)	35,4±4,1	35,6±5,0	0,52§
Monate nach Entbindung (MW ± SD)	9,4±2,9	9,0±3,0	0,58§
BMI [kg/m²] (MW ± SD)	25,5±5,9	29,2±7,7	0,029§
Körperfett [%] (MW ± SD)	32,5±7,9	36,9±9,8	0,046§
Systolischer Blutdruck [mmHg] (MW ± SD)	117,4±10,3	127,8±14,5	0,002§
Diastolischer Blutdruck [mmHg] (MW ± SD)	74,2±8,2	79,3±11,6	0,089§
<u>Klinische Chemie</u>			
Normale Glukosetoleranz (NGT)	101 (67%)	9 (41%)	0,018#
Pathologische Glukosetoleranz (PGT)	50 (33%)	13 (59%)	
Nüchternplasmaglukose [mg/dl] (median(Q1-Q3))	94,0 (88,0-99,0)	95,0 (90,0-103,0)	0,27§
2- Plasmaglukose [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	116,0 (99,0-132,0)	123,5 (114,0-155,0)	0,068§
Insulinsensitivitätsindex (Median (Q1–Q3))	4,8 (3,3-7,1)	3,7 (2,3-5,0)	0,046§
HDL Cholesterin [mg/dl] (Median (Q1-Q3))	61,0 (51,0-71,0)	57,5 (46,0-62,0)	0,052§
hsCRP [mg/dl] (median (Q1-Q3))	0,06 (0,02-0,24)	0,17 (0,02-0,50)	0,11§
<u>Proteinmediatoren</u>			
Leptin [ng/ml] (Median (Q1-Q3))	11,1 (6,9-17,8)	14,9 (10,5-22,1)	0,033§
Adiponectin [ng/ml] (Median (Q1-Q3))	10,6 (7,7-15,5)	8,9 (6,3-13,0)	0,16§
Resistin [ng/ml] (Median (Q1-Q3))	6,3 (5,2-8,8)	8,0 (6,9-10,2)	0,005§
NEFA [µM]	607,0 (503,0-742,0)	570,0 (481,0-669,0)	0,22§
<u>MRT und Fitness [Untergruppe]</u>			
Abdominelles vizerales Fettvolumen [l] (MRT) [n=101]	2,0±1,1	3,6±1,4	0,002§
Fitness (VO2peak/kg [ml/min/kg]) [n = 142]	26,7 ± 6,1	22,2 ± 5,7	0,0091§

Weitere psychologische Assessments			
PSQI Total Score (Median (Q1-Q3)) (missings = 10)	6,0 (5,0–9,0)	10,5 (7,0–13,0)	<0,0001 [§]
PSS Total Score (Median (Q1-Q3)) (missings = 7)	21,0 (18,0–24,0)	34,0 (31,0–37,0)	<0,0001 [§]
STAIX1 (Median (Q1-Q3)) (missings = 5)	32,0 (28,0–37,0)	42,0 (39,0–49,0)	<0,0001 [§]
STAIX2 (median (Q1-Q3)) (missing = 5)	32,0 (28,0–36,0)	53,0 (45,0–61,0)	<0,0001 [§]

Chi-square test; § Mann-Whitney-U test

Wir untersuchten die Assoziation der Fragebögen bei Frauen mit leichten und mittelschweren depressiven Symptomen. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen dem BDI-Gesamtscore und STAIX 1 ($p = 0,73$, $p = 0,0009$) und STAIX 2 ($p = 0,55$, $p = 0,021$) beobachtet, jedoch weder für den PSQI-Gesamtscore ($p = -0,36$, $p = 0,17$) noch für PSS ($p = 0,063$, $p = 0,81$).

Zusätzlich wurde die Fitness mittels Spiroergometrie beurteilt. Patienten mit depressiven Symptomen zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Depression eine signifikant geringere Fitness. Dieser Unterschied war nach Adjustierung für den BMI nicht mehr signifikant.

Der pathologische Glukosestoffwechsel (OR = 2,594, 95% CI: 1,021-6,592), systolischer Blutdruck (OR = 1,076, 95 % CI: 1,027-1,128) und abdominales viszerale Fettvolumen (OR = 2,491, 95% CI: 1,142-5,433) blieben auch nach Adjustierung für den BMI, mit dem Vorhandensein von depressiven Symptomen assoziiert (Tabelle 6).

Tabelle 6: BMI-adjustierte logistische Regression für die abhängige Variable BDI Status (keine vs. milde/moderate Depressionssymptomatik).

	Odds ratio	p-Wert
Körperfettanteil [%]	1,026 (0,909-1,158)	0,67
Systolischer Blutdruck [mm Hg]	1,076 (1,027-1,128)	0,002
Glukosetoleranz (ref: normal)	2,594 (1,021-6,592)	0,045
Insulinsensitivitätsindex	0,980 (0,783-1,227)	0,86
Resistin [ng/ml]	1,061 (0,946-1,190)	0,31
Leptin [ng/ml]	1,040 (0,981-1,101)	0,19
Viszerale Fett (MRT) [l]	2,491 (1,142-5,433)	0,021
Fitness (VO_{2peak} /kg)	0,893 (0,792–1,007)	0,0652

3.2 Muskulatur und Diabetes

3.3.3 Körperliche Aktivität und Glukosestoffwechsel

Frauen mit GDM im letzten Jahr hatten niedrigere körperliche Fitness, gemessen über spirometrisch ermittelte maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}/kg): 25,7 (21,3-29,9) ml/min/kg gegenüber Frauen mit normoglykämischer Schwangerschaft (30,0 (26,6-34,1) ml/min/kg). Die totale VO_{2peak} ohne Gewichtsadjustierung war ebenfalls signifikant niedriger (1733 (1552-2005) vs. 1970 (1767-2238) ml/min; $p < 0,0001$ für beide Untersuchungen) und ebenfalls die maximale Ausbelastung (122,5 (105,5-136,5) gegenüber 141,0 (128,5-159,5) W; $p < 0,0001$).

Die Assoziationen des Gruppenstatus mit VO_{2peak} / kg , Gesamt- VO_{2peak} und maximaler Arbeitsbelastung blieben nach Adjustierung des BMI signifikant. Diese Assoziation war unabhängig von BMI, Alter und Zeit in Monaten nach der Entbindung, wie durch lineare Regressionsanalysen gezeigt wurde (Tabelle 7). Die Substitution der durch BIA oder MRT bestimmten Körperfettmasse für den BMI in diesen Modellen ergab vergleichbare Ergebnisse.

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse – abhängige Variable VO_{2peak}/kg [ml/min/kg], VO_{2peak} [ml/min] oder maximale Belastung [W] (alle logarithmiert), unabhängige Variable postGDM/Kontroll-Status.

VO_{2peak}/kg [ml/min/kg]			VO_{2peak} [ml/min]			Max. Arbeitsbelastung [W]		
Regressions-koeffizient (95% CI)	p-Wert	adj. R2	Regressions-koeffizient (95% CI)	p-Wert	adj. R2	Regressions-koeffizient (95% CI)	p-Wert	adj. R2
Keine Adjustierung								
0,18 (0,11–0,24)	<0,0001	0,11	0,12 (0,07–0,17)	<0,0001	0,08	0,16 (0,11–0,21)	<0,0001	0,13
Adjustierung für BMI								
0,10 (0,05–0,15)	<0,0001	0,50	0,13 (0,07–0,18)	<0,0001	0,08	0,14 (0,09–0,20)	<0,0001	0,15
Adjustierung für BMI, Alter und Monate nach Entbindung								
0,10 (0,05–0,15)	<0,0001	0,51	0,13 (0,08–0,18)	<0,0001	0,09	0,15 (0,10–0,20)	<0,0001	0,16

Der Nüchternplasmaleptin-Wert korrelierte invers mit der körperlichen Aktivität (VO_{2peak}/kg $\rho = -0,72$; $p < 0,0001$; VO_{2peak} $\rho = -0,16$ $p = 0,015$; max. Last $\rho = -0,35$ $p < 0,0001$). Weitere Korrelationen Nüchternplasmaleptin-Wertes sind in Abbildung 4 dargestellt:

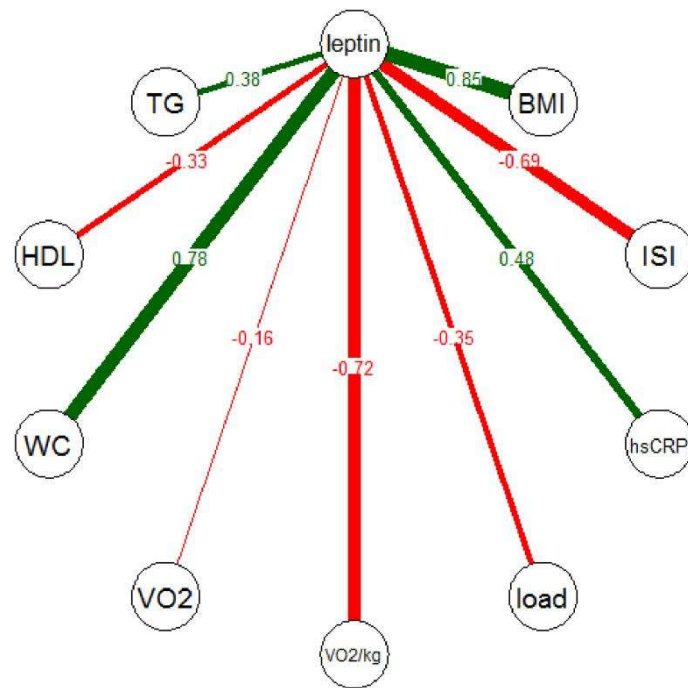


Abbildung 4: Spearman-Korrelationskoeffizienten für Leptin und ausgewählte andere Variablen. BMI: Body Mass Index; TG: Triglyzeride; HDL: HDL-Cholesterin [mg / dl]; ISI: Insulinsensitivitätsindex; Belastung: maximale Belastung bei kardiopulmonalen Belastungstests; VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; VO₂ / kg: maximale Sauerstoffaufnahme pro Ganzkörpermasse; WC: Taillenumfang [cm]; p-Wert <0,0001 für alle, außer für Leptin mit VO₂ (p = 0,015).

Um die Assoziation von Plasma-Leptin mit PF spezifisch zu untersuchen, berechneten wir mehrere lineare Regressionsmodelle mit Adjustierung für BMI oder für BMI, post GDM / Kontrollstatus, Alter und Monate nach der Entbindung. Diese Analysen bestätigten negative Assoziationen zwischen Plasma-Leptin und VO₂peak / kg, VO₂peak und maximaler Arbeitsbelastung, die unabhängig vom BMI und den anderen Kovariablen waren. Ähnliche Modelle mit Körperfettmasse (gemessen mit BIA und im MRT) anstelle des BMI ergaben vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 8).

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse – abhängige Variable Leptin (logarithmiert)

VO _{2peak} /kg [ml/min/kg]			VO _{2peak} [ml/min]			Max. Arbeitsbelastung [W]		
Regressionskoeffizient (95% CI)	p-Wert	adj. R2	Regressionskoeffizient (95% CI)	p-Wert	adj. R2	Regressionskoeffizient (95% CI)	p-Wert	adj. R2
Keine Adjustierung								
-0,09 (-0,10–(-0,08))	<0,0001	0,52	-0,001 (-0,001–(-0,0002))	0,0007	0,04	-0,01 (-0,02–(-0,01))	<0,0001	0,15
Adjustierung für BMI								
-0,05 (-0,07–(-0,04))	<0,0001	0,62	-0,0005 (-0,0007–(-0,0003))	<0,0001	0,58	-0,01 (-0,01–(-0,01))	<0,0001	0,60
Adjustiert für BMI, post GDM/Kontroll Status, Alter, Monate nach Entbindung								
-0,05 (-0,07–(-0,04))	<0,0001	0,64	-0,0004 (-0,0007–(-0,0002))	<0,0001	0,58	-0,01 (-0,01–(-0,004))	<0,0001	0,59

3.3.4 Longitudinale Assoziation von Typ-2-Diabetes und Insulintherapie auf Muskelparametern in der KORA-Age-Studie

Methodik

Die bevölkerungsbezogene KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)-Alterskohortenstudie schloss 1079 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein, die vor 1944 geboren wurden (d.h. beim ersten Besuch 2009 im Alter von ≥ 65 Jahren). Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer genehmigt (Aktenzeichen: 08064). Alle Verfahren entsprachen den ethischen Standards der zuständigen Kommission für Humanexperimente (institutionell und national, Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer) und der Helsinki-Erklärung von 1975, die 2008 überarbeitet wurde. Details zu Studiendesign, Stichprobenziehung und Datenerhebungsverfahren sind in Peters et al. 2011 [84] aufgeführt.

Nach Ausschluss von 257 Teilnehmern ohne Follow-up-Daten und 91 Teilnehmern mit fehlenden Informationen zu Muskelparametern bei der Ausgangs- und/oder Folgeuntersuchung oder mit fehlenden Kovariablen wurden 731 Teilnehmer in die vorliegende Analyse eingeschlossen.

Diabetes mellitus wurde definiert als physiologisch diagnostizierter Diabetes und/oder Behandlung mit antidiabetischen Medikamenten und/oder einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Die Teilnehmer wurden als T2D betrachtet, wenn sie berichteten, die Diagnose nach dem Alter von 25 Jahren gestellt zu haben. Teilnehmer mit anderem Diabetes als Typ 2 wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die Scores für körperliche Aktivität wurden als Gesamtscore der Skala für körperliche Aktivität bei älteren Menschen (PASE) berechnet [85,86]. Das Rauchen wurde in drei Gruppen eingeteilt (nie, früher und heute).

Die Näherung der Skelettmuskelmasse wurde mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA 2000-S; Data Input GmbH, Frankfurt, Deutschland) und der Gleichung von Janssen et al. bestimmt [87]. Der Skelettmuskelindex (SMI) wurde berechnet als genährte Skelettmuskelmasse geteilt durch Größe zum Quadrat [kg/m^2]. Die Handkraft (HK) wurde in kg mit einem JAMAR (SAEHAN Corp., Masan, Korea) Handdynamometer bestimmt. Die Zeit bis zur Durchführung des Timed Up and Go-Tests (TUG) wurde in Sekunden [s] gemessen als die Zeit, die benötigt wurde, um von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich zu drehen, zum Stuhl zurückzugehen und sich hinzusetzen.

Statistisch wurde das Delta der Muskelparameter berechnet, indem die Werte der Folgeuntersuchung nach drei Jahren von den Werten der Ausgangsuntersuchung subtrahiert wurden. Die Zusammenhänge zwischen Diabetes-Status und Veränderung der Muskelparameter wurden mit multivariablen linearen Regressionsmodellen analysiert. Die Daten wurden, wie in den Tabellen für jede Analyse angegeben, um klinisch relevante Confounder adjustiert. Die Analysen wurden mit der SAS-Version 9.2 (SAS-Institut, Cary, NC, USA) durchgeführt. Das Niveau der statistischen Signifikanz wurde auf 5% (zweiseitig) festgelegt.

Ergebnisse

Von den 731 Teilnehmern mit einem mittleren Alter von $74,6 \pm 6,2$ Jahren waren 49,3% ($n = 360$) weiblich, 16,1% ($n = 118$) litten an T2D (mittlere Diabetesdauer $10,1 \pm 9,9$ Jahre). 16,9% der diabetischen Teilnehmer ($n = 20$) wurden mit Insulin allein oder in Kombination mit anderen antidiabetischen Medikamenten behandelt.

Nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigten Studienteilnehmer mit T2D eine größere, wenn auch nicht statistisch signifikante Abnahme der Handkraft (Frauen: $-0,7$ (95% CI $-3,3$ bis $2,0$) kg, Männer: $-1,3$ (95% CI $-4,0$ bis $1,7$) kg) und des SMI (Frauen: $-0,2$ (95% CI $-0,6$ bis $0,2$) kg/m^2 , Männer: $-0,2$ (95% CI $-0,5$ bis $0,2$) kg/m^2) als Teilnehmer ohne T2D (GS: Frauen: $0,0$ (95% CI $-2,7$ bis $2,0$) kg, Männer: $-0,7$ (95% CI $-3,3$ bis $2,7$) kg; SMI: Frauen: $-0,0$ (95% CI $-0,3$ bis $0,3$) kg/m^2 ; Männer: $0,0$ (95% CI $-0,4$ bis $0,3$) kg/m^2).

Die für den Abschluss des TUG benötigte Zeit nahm bei Frauen mit T2D stärker zu als bei Frauen ohne T2D ($0,7$ (95% CI $-0,5$ bis $2,6$) s vs. $-0,0$ (95% CI $-1,1$ bis $1,2$) s; $p = 0,006$).

Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht war T2D signifikant mit der Veränderung von HK ($p = 0,045$) und SMI ($p = 0,006$) in der Gesamtkohorte assoziiert (Tabelle 9). Die Assoziation mit dem SMI blieb auch nach weiterer Adjustierung für BMI, körperliche Aktivität, Multimorbidität und Rauchen (Modell 2) signifikant ($p = 0,024$). T2D war in keinem der Modelle der Gesamtkohorte signifikant mit der Veränderung der Zeit assoziiert, die benötigt wurde, um den TUG-Test durchzuführen. Bei den Frauen war T2D nach der Adjustierung für das Alter ($p = 0,012$) mit dem Delta-TUG assoziiert, aber nicht mehr im Modell 2. Bei Männern war T2D nicht mit einer Veränderung des TUG assoziiert. Der p-Wert für Geschlechtsinteraktion in einem um Geschlecht und T2D adjustierten Modell betrug 0,033. T2D war in keinem der Modelle mit einer Veränderung der HK assoziiert. Die Interaktionstests zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Assoziation der Veränderung von HK und SMI mit T2D nach Geschlecht.

Tabelle 9 Prospektive Assoziation zwischen T2D und der Veränderung von Muskelparametern über 3 Jahre Follow-up: Ergebnisse linearer Regressionsmodelle, abhängige Variable Δ berechnet nach dem Wert des Follow-up-Besuchs (2012)-Basisbesuch (2009) und dem Diabetes-Status zu Beginn.

		Model 1	<i>p</i>	Model 2	<i>p</i>
		Regressionkoeffizient (95% CI)		Regressionkoeffizient (95% CI)	
Δ HK	Total <i>n</i> = 728	- 1,0 (- 1,9 - (- 0,0))	0,045	- 0,9 (- 1,9 - 0,04)*	0,061
	Männer <i>n</i> = 370	- 1,3 (- 2,8 - 0,2)	0,090	- 1,3 (- 2,9 - 0,2)	0,097
	Frauen <i>n</i> = 358	- 0,7 (- 1,8 - 0,4)	0,233	- 0,6 (- 1,8 - 0,6)*	0,343
Δ SMI	Total <i>n</i> = 712	- 0,2 (- 0,3 - (- 0,04))	0,006	- 0,1 (- 0,2 - (- 0,02))*	0,024
	Männer <i>n</i> = 356	- 0,2 (- 0,3 - (- 0,01))	0,033	- 0,2 (- 0,3 - (- 0,004))	0,057
	Frauen <i>n</i> = 356	- 0,1 (- 0,3 - (- 0,02))	0,090	- 0,1 (- 0,3 - 0,05)*	0,169
Δ TUG	Total <i>n</i> = 649	0,2 (- 0,4 - (- 0,7))	0,607	- 0,1 (- 0,7 - 0,5)*	0,839
	Männer <i>n</i> = 336	- 0,6 (- 1,5 - (- 0,3))	0,181	- 0,8 (- 1,7 - 0,1)	0,099
	Frauen <i>n</i> = 313	1,0 (0,2 - (- 1,7))	0,012	0,7 (- 0,1 - 1,5)*	0,075

Modell 1: adjustiert für Geschlecht in der Gesamtkohorte (Ref.: Frauen) und Alter [Jahre].

Modell 2: zusätzlich adjustiert für BMI [kg/m²], körperliche Aktivität [Score pro Einheit], Multimorbidität (ref: 0; 1, \geq 2)-Diabetes und Rauchen;*missings *n* = 1

Einfluss der Insulinbehandlung auf Muskelparameter

Frauen mit Insulintherapie zeigten nach drei Jahren einen signifikant stärkeren Zeitanstieg zur Durchführung des TUG (2,6 (95% CI 2,0-3,5) s) als Frauen, die nur mit oralen Antidiabetika behandelt wurden (0,7 (95% CI - 0,8-1,6) s; *p* = 0,015), trotz günstigerer, wenn auch statistisch nicht signifikant unterschiedlicher Veränderungen des SMI über die Zeit (0,1 (95% CI - 0,5 bis 0,6) kg/m²) im Vergleich zu den nur mit oralen Antidiabetika behandelten Frauen (- 0,3 (95% CI - 0,8 bis 0,2) kg/m²; *p* = 0,064).

Bei den Männern unterschied sich die Veränderung des SMI signifikant zwischen Teilnehmern mit und ohne Insulintherapie mit einem Anstieg von 0,2 (95% CI - 0,1 bis 0,5) kg/m² bei den mit Insulin behandelten Teilnehmern gegenüber einer Abnahme von - 0,3 (95% CI - 0,6 bis 0,2) kg/m² bei den nur mit oralen Antidiabetika behandelten Teilnehmern (*p* = 0,017), während die Veränderungen im TUG bei Männern mit oder ohne Insulintherapie nicht unterschiedlich waren.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle, in denen die Assoziationen der Behandlungsart mit Deltas von HK, SMI und TUG untersucht wurden. Bei Männern war die Insulintherapie invers mit Delta-HK assoziiert, verfehlte aber im vollständig angepassten Modell nur knapp die Signifikanz (β : - 3,4 (95% CI - 6,7 bis 0,02) kg; $p = 0,051$). Bei Frauen wurden keine entsprechenden Assoziationen beobachtet (β : 0,4 (95% KI - 3,3-4,1) kg; $p = 0,830$ im vollständig adjustierten Modell).

Das unadjustierte lineare Regressionsmodell zeigte eine positive Assoziation der Insulinbehandlung mit dem SMI (β : 0,5 (95% KI 0,2-0,9) kg/m^2 ; $p = 0,005$). Dieser Effekt war nach multivariabler Adjustierung noch ausgeprägter (β : 0,6 (95% CI 0,3-0,9) kg/m^2 ; $p = 0,001$) und war bei Frauen stärker ausgeprägt (β : 0,8 (95% CI 0,2-1,4) kg/m^2 ; $p = 0,009$) als bei Männern (β : 0,5 (95% CI 0,1-0,9) kg/m^2 ; $p = 0,021$). Der Interaktionstest zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Assoziation der Insulintherapie mit der Veränderung des SMI zwischen Frauen und Männern (p -Wert für die Geschlechtsinteraktion = 0,452 im um Geschlecht und T2D adjustierten Modell).

Die Zeit bis zum Abschluss des TUG nahm bei den mit Insulin behandelten Frauen stärker zu als bei Frauen, die nur mit oralen Antidiabetika behandelt wurden (β : 4,3 (95% CI 1,1-7,5) s; $p = 0,010$ im vollständig angepassten Modell), aber die Veränderungen im TUG waren bei Männern mit und ohne Insulinbehandlung nicht unterschiedlich. In der Gesamtkohorte nahm die Zeit für die Durchführung des TUG bei den mit Insulin behandelten Teilnehmern stärker zu, aber die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (β : 1,6 (95% CI - 0,2 bis 3,4) s; $p = 0,086$ im vollständig angepassten Modell). Der Interaktionstest zeigte eine signifikant stärkere Assoziation der Insulintherapie mit der Veränderung des TUG bei Frauen als bei Männern (p -Wert für die Geschlechtsinteraktion = 0,002 im um Geschlecht und T2D adjustierten Modell).

Tabelle 10 Prospektiver Zusammenhang zwischen der Art der Behandlung (Insulin versus nur orale antidiabetischer Medikation) und der Veränderung von Muskelparametern im Verlauf von 3 Jahren

		Model 1		Model 2	
		Regression-Koeffizient (95% CI)	<i>p</i>	Regression-Koeffizient (95% CI)	<i>p</i>
Δ HK	Total <i>n</i> = 90	- 1,2 (-3,6 - 1,1)	0,294	- 1,6 (-4,1 - 0,8)	0,190
	Men <i>n</i> = 47	- 3,0 (-6,3 - 0,4)	0,081	- 3,4 (-6,7 - 0,02)	0,051
	Frauen <i>n</i> = 43	0,1 (-3,1 - 3,3)	0,927	0,4 (-3,3 - 4,1)	0,830
Δ SMI	Total <i>n</i> = 88	0,5 (0,2 - 0,9)	0,005	0,6 (0,3-0,9)	0,001
	Männer <i>n</i> = 45	0,5 (0,02-1,0)	0,041	0,5 (0,1-0,9)	0,021
	Frauen <i>n</i> = 43	0,5 (-0,02 - 1,1)	0,060	0,8 (0,2-1,4)	0,009
Δ TUG	Total <i>n</i> = 79	1,4 (-0,3 - 3,0)	0,096	1,6 (-0,2 - 3,4)	0,086
	Männer <i>n</i> = 43	0,1 (-2,0 - 2,2)	0,946	0,4 (-2,0 - 2,7)	0,758
	Frauen <i>n</i> = 36	2,7 (0,1-5,4)	0,041	4,3 (1,1-7,5)	0,010

Lineare Regressionsmodelle, abhängige Variable Δ berechnet nach Wert des Folgebesuchs (2012)-Basisbesuch (2009) von Teilnehmern mit Diabetes und Behandlung (nur Insulin versus Antidiabetikatherapie ohne Insulin); Fettgedruckte Werte zeigen signifikante p-Werte an (< 0,05)

Modell 1: adjustiert nach Geschlecht (Ref.: Frauen) und Alter [Jahre]

Modell 2: zusätzlich adjustiert um BMI [kg/m²], körperliche Aktivität [Score pro Einheit], HbA1c [%], Multimorbidität (Ref: 0; 1, ≥ 2)-Diabetes, Rauchen und Dauer des Diabetes (Kategorien: < 6 Jahre; ≥ 6 Jahre)

4. Diskussion

4.1 Metabolischen Charakterisierung von Frauen mit post GDM Status

Hauptergebnisse der metabolischen Charakterisierung waren, dass im Vergleich zu Kontrollpersonen Frauen mit GDM in der letzten Schwangerschaft höhere Fetuin-A-Plasmaspiegel, einen verringerten Dispositionsindex und eine geringere Insulinsensitivität aufwiesen. Ektopisches Fett in der Leber war nur in univariaten Analysen statistisch signifikant mit dem Post-GDM-Status und Insulinsensitivität assoziiert, dieser Zusammenhang ging nach Adjustierung für den BMI verloren. Eine niedrige Insulinsensitivität war die Hauptdeterminante der pathologischen Glukosetoleranz bei den Frauen nach einem GDM.

Bei der Betrachtung der Prädiktoren für eine niedrige Insulinsensitivität in unserer Studie stellte sich heraus, dass hohe Plasma-Leptin-Konzentrationen BMI-unabhängig assoziiert waren. Bei Nagetieren wurde Leptin hauptsächlich als insulinsensibilisierendes Hormon angesehen. Beim Menschen fehlen jedoch schlüssige Belege für den Zusammenhang zwischen Leptin und Insulinsensitivität bei Probanden ohne angeborenen Leptinmangel oder schwerer Hyperleptinämie [88]. Höhere Leptinspiegel bei insulinresistenten Probanden könnten das Ergebnis einer Insulinresistenz von Fettgewebe und auch einer zentralen Leptinresistenz des Gehirns sein. In Übereinstimmung mit dem Konzept eines gehirnzentrierten Glukoseregulationssystems [89] könnte eine zentrale Leptin-Resistenz eine periphere Insulinresistenz verursachen. Einige Daten deuten auch auf eine direkte Wirkung der Muskelinsulinresistenz durch Leptin beim Menschen hin [90]. Somit könnte eine primäre z. B. genetische Veranlagung für höhere Leptinspiegel auch direkt für eine niedrige Insulinsensitivität ursächlich sein.

Erhöhte Triglyzeride bei insulinresistenten Probanden werden, diese Assoziation zeigte sich auch in unserer Kohorte, im Allgemeinen als Folge der Überproduktion von HDL durch die insulinresistente Leber interpretiert [91,92]. Neuere Daten deuten jedoch darauf hin, dass diese Änderung auch zur Induktion von IR beitragen kann [93].

Der post GDM -Status war auch ein unabhängiger Prädiktor für einen niedrigen ISI. Dies deutet auf eine Prädisposition für eine niedrige Insulinsensitivität in der post-GDM-Kohorte hin, welche

nicht durch die von uns gemessenen Parameter erklärt werden konnte. Wie ein niedriger DI kann dies genetisch oder durch epigenetische oder Umweltfaktoren bedingt sein.

Ektopisches Fett wurde lange Zeit als Hauptrisikofaktor für T2D und als Trigger von IR angesehen [5]. In der MRT-Subgruppenstudie dieses Projekts, die eine repräsentative Stichprobe von 45% aller Studienteilnehmer umfasste, fanden wir keine BMI-unabhängigen Assoziationen von ektopischen Lipiden mit post-GDM-Status oder geringer Insulinsensitivität. Andererseits war der Taillenumfang, ein klinischer Surrogatparameter für die viszerale Adipositas des Abdomens, ein schwacher, aber unabhängiger Prädiktor für eine niedrige Insulinsensitivität. Frühere Studien zeigten Assoziationen zwischen IR und Leber- bzw. Muskel-Triglyzeriden, gemessen mittels MRS, bei Frauen nach GDM [94–96]. Bei diesen Projekten fehlte die konsekutive parallele Rekrutierung von Frauen nach GDM und Kontrollpersonen, was eine Stärke unserer aktuellen Studie darstellt. Ob dieses die unterschiedlichen Ergebnisse erklärt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die ursächliche Rolle der Lebersteatose bei Leber-IR und intramyozellulären Triglyzeriden bei Muskel-IR wurde kürzlich auch von anderen Personen in Frage gestellt [8,97]. Anstelle der Gesamtmenge an Organtriglyzeriden könnten auch besonders reaktive Lipidspezies in bestimmten Zellkompartimenten zur pathologischen IR beitragen [6,98].

Zusammenfassend schließen unsere Ergebnisse einen Beitrag von ektopischen Lipiden zur Diabetes-Pathogenese bei den untersuchten Risikopersonen nicht aus, deuten jedoch darauf hin, dass eine solche Assoziation relativ gering und andere Faktoren relevanter wären.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu identifizieren, die mit der Persistenz von PGT nach GDM zusammenhängen. In dieser Hinsicht haben wir festgestellt, dass eine niedrige Insulinsensitivität am relevantesten ist. Diese war mit Faktoren des metabolischen Syndroms wie Taillenumfang oder Plasmatriglyzeride assoziiert. Dies steht im Einklang mit früheren Arbeiten einer anderen Gruppe [99] und hat Auswirkungen auf die T2D-Vorhersage und präventive Maßnahmen bei Frauen nach GDM.

Fetuin-A wird als Biomarker diskutiert, der die zukünftige T2D vorhersagen könnte. Es ist am entzündlichen Signalweg über den Toll-like-Rezeptor 4 beteiligt und könnte daher für die Pathogenese von GDM und T2D relevant sein [100]. Fetuin-A zeigte sich jedoch in einer kürzlich erschienen Studie zu der besprochenen Kohorte hinsichtlich der Insulinsensitivität nicht als unabhängiger Risikofaktor [Reif et al, 2020].

Zusammenfassend beschreiben wir wichtige Komponenten des Diabetes-Risikophänotyps von Frauen im post GDM –Status und Faktoren, die mit einer frühen PGT nach GDM assoziiert sind. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass eine unzureichende β -Zell-Funktion und Veränderungen in der Leptin-Signalübertragung zur Pathogenese von T2D beitragen. In diesem frühen Krankheitsstadium des Hochrisikokollektivs können diese Faktoren gleich oder sogar wichtiger sein als ektopische Lipide und geringgradige Entzündungen. Ein frühes Pathogenesestadium eines T2D ist daher möglicherweise eher eine Störung der hormonellen Dysregulation als eine Krankheit, die auf toxischen Metaboliten beruht.

Weitere klinische Faktoren, welche die hormonelle Dysregulation beeinflussen könnten, werden im Folgenden diskutiert:

4.2 Psychoneuroendokrinologische Faktoren und Glukosemetabolismus

4.2.1 Schlaf und Glukosemetabolismus

Eine hormonelle Dysregulation könnte auf Veränderungen der zirkadianen Rhythmik beruhen. Die Schlafqualität ist dafür ein maßgeblicher Parameter. Die Assoziation der Schlafqualität mit einer pathologischen Glukosetoleranz blieb auch statisch signifikant nach Adjustierung für Alter, BMI und Zeit nach der Geburt.

Wir analysierten auch prädiktive Faktoren für Schlafstörungen: Stresswahrnehmung war dabei ein unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere Schlafqualität. Keinen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität zeigten dagegen BMI, Alter, Primipara versus Multipara-Status oder Zeitpunkt nach der Entbindung.

Schlafstörungen während der Schwangerschaft wurden auch als Risikofaktor für einen Schwangerschaftsdiabetes (GDM) identifiziert [26]. Anders als in unserer Studie wurden hier

Schlafmerkmale zu Beginn der Schwangerschaft untersucht und ein erhöhtes Risiko für Frauen mit verkürzten Schlafzeit sowie Schnarchen auf den 1 h postprandialen Wert im oGTT während der Schwangerschaft und die Entwicklung von GDM gezeigt [101,102]. In unserer Studie Schnarchen und RLS nicht signifikant mit der Plasmaglukosekonzentration assoziiert.

Verschiedene pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Schlafstörungen und beeinträchtigte Glukosetoleranz / T2D wurden auch in anderen Studien diskutiert [103,104]. Diese beinhalten einen verminderten Hirn-glukosestoffwechsel im Schlafentzug, eine Dysregulation von Wachstumshormon und Cortisol und eine gestörte sympathovagale Kontrolle der Beta-Zell-Insulinsekretion [22,105]. All diese Faktoren können auch einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel in unserer Kohorte haben, wobei wir keine Beeinträchtigung der Insulinsekretion beobachten konnten.

Wir haben weitere Faktoren untersucht, die zu einer Beeinträchtigung des Schlafes beitragen könnten. Als Hauptstörfaktor des mütterlichen Schlafs in den Monaten nach der Entbindung wird die Versorgung des Neugeborenen in der Nacht diskutiert, welches zu einer allgemeinen Verringerung der Schlafqualität bei neuen Müttern führt [106]. Wir sahen keinen signifikanten Einfluss durch die Zeit nach Entbindung, frühere Entbindungen der Mutter, d. h. ältere Geschwister in die Familie auf Schlafqualität in unserer Kohorte. Jedoch war die subjektive Stresswahrnehmung signifikant assoziiert mit der Schlafqualität. Dieses wurde auch in anderen Studien gezeigt [107,108]. Diese Interaktion kann in beide Richtungen interpretiert werden: Stress führt zu Schlafstörungen und unzureichend Schlaf erhöht den Stress eines Menschen. Eine Erklärung könnte die Erhöhung der Cortisol-Sekretion bei Stress sein [109] und verbundene veränderte zirkadiane Rhythmik. Bei Schlafstörungen wurde erhöhtes 24-Stunden-Harn-Cortisol und erhöhtes Serum Cortisol in den ersten Stunden der Nacht beschrieben [103,110]. Cortisol selbst senkt die Insulinsensitivität beim Menschen [111]. Cortisolkonzentrationen in der Nacht könnten also eine Verbindung auf der humoralen Seite sein zwischen Schlafstörungen und Insulinsensitivität bei betroffenen Patienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Schlafstörungen das Risiko für eine frühzeitige Beeinträchtigung der Glukosetoleranz bei Frauen mit GDM in der letzten Schwangerschaft

erhöhen. Die Verbesserung des Schlafs in dieser Hochrisikogruppe für T2D könnte daher eine wichtige Präventionsmaßnahme neben einer angemessenen Ernährung, Bewegung und Gewichtskontrolle sein, um das Risiko eines nachfolgenden dauerhaften Diabetes zu verringern. Unsere Daten legen auch nahe, dass das Ausmaß der Stresswahrnehmung, eine wichtigere Störung des Schlafs darstellt als objektive Faktoren wie Zeit nach Entbindung oder weitere Geschwister. Um den ursächlichen Zusammenhang zwischen Schlaf und Glukosetoleranz bei Frauen nach GDM nachzuweisen, ist eine prospektive Interventionsstudie erforderlich, die darauf abzielt, den Schlaf zu verbessern und den wahrgenommenen Stress in der postpartalen Phase zu verringern.

4.2.2 Depression und Glukosemetabolismus

In einer Untergruppe wurden leichte bis mittelschwere depressive subklinische Symptome identifiziert, die ein statistisch signifikant ungünstigeres metabolisches Profil aufwiesen.

Diese Untergruppe war gekennzeichnet durch einen signifikant höheren Wert für wahrgenommenen Stress, Angstzustände und verringerte Schlafqualität wie vorangegangen beschrieben. Selbstbewertungsfragebögen wiesen auf eine leichte psychopathologische Beeinträchtigung des täglichen Lebens hin, obwohl eine klinisch depressive Episode ausgeschlossen war. Wir wollten uns auf diese spezielle Gruppe konzentrieren, die anhand des ersten klinischen Eindrucks nicht beeinträchtigt wirkte und bislang keine spezielle Behandlung erhielt oder im ambulanten Setting weiter untersucht würde. In dieser speziellen Frauengruppe war der pathologische Glukosestoffwechsel häufiger und das viszerale Fett und systolischer Blutdruck höher als bei Frauen ohne depressive Symptome, auch nach Adjustierung für den BMI.

Hinsichtlich der Interaktion Depression und Schwangerschaftsdiabetes, zeigte eine Studie in der Schwangerschaft, dass Frauen mit Depressionen im ersten Trimester das doppelte Risiko hatten, an GDM zu erkranken. Darüber hinaus war das Risiko für eine postnatale Depression bei Frauen mit GDM um das 4,62-fache erhöht [112].

Unsere relativ kleine Querschnittsanalyse nach der Schwangerschaft deutet auf einen Zusammenhang bereits bei leichten bis mittelschweren depressiven Symptomen und einer

schlechteren Stoffwechsellaage hin, einschließlich gestörter Glukosetoleranz, höherem Blutdruck und BMI.

Die beiden Biomarker Leptin und Resistin unterschieden sich zwischen der Gruppe mit leichten bis mittelschweren depressiven Symptomen und der asymptomatischen Gruppe. Dieser Effekt verschwand jedoch nach BMI-Adjustierung. Veränderungen dieser Biomarker bei affektiven Störungen wurden bereits von anderen Gruppen beschrieben [34,35]. Unsere Stichprobe könnte zu klein und im Schweregrad der depressiven Symptomatik zu wenig betroffen sein, um Effekte zu identifizieren.

Erhöhter systolischer Blutdruck wurde bereits bei Personen mit Depression beschrieben [113,114] und kann zur Steigerung des kardiovaskulären Risikos depressiver Personen beitragen [115]. Eine geschlechtsabhängige Korrelation zwischen Depression und metabolischem Syndrom wurde auch von Block et al., 2016 [116] gezeigt. Diese Studie zeigte, dass junge prämenopausale depressive Frauen mit schwerer Depression ein höheres Risiko für eine beeinträchtigte metabolische Stoffwechsellaage ausweisen als Männer.

Wir fanden auch ein höheres viszerales Fettvolumen in der Gruppe mit depressiven Symptomen. Dies steht im Einklang mit einer Studie bei Personen mit Major Depression [117] und mit einer erhöhten Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei depressiven Personen, auch ohne Therapie mit Antidepressiva [118].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Beeinträchtigung durch subklinische depressive Symptome ein höheres Risiko für Stoffwechseleränderungen bei einer Stichprobe von Frauen mit GDM erkennen lässt. Diese Eigenschaften und damit die Möglichkeit, zum möglichst frühen Zeitpunkt präventiv vorzugehen, können in der Routinediagnostik leicht übersehen werden. Unsere Ergebnisse rechtfertigen eine weitere Untersuchung depressiver Symptome in größeren Längsschnittstudien. Wenn dies bestätigt wird, kann ein aktives Screening auf psychopathologische Störungen - insbesondere depressive Symptome - nach einer Schwangerschaft mit GDM und therapeutischen Interventionen gerechtfertigt sein.

4.3 Muskulatur und Diabetes

4.3.1 Körperliche Fitness und Glukosemetabolismus

Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes waren im Vergleich zu Frauen mit einer normoglykämischen Schwangerschaft im letzten Jahr in den kardiopulmonalen Belastungstests (u.a. VO_{2peak}/kg , VO_{2peak} und maximale Auslastung) weniger fit, unabhängig von BMI oder Körperfettmasse.

Die körperliche Fitness war dabei negativ assoziiert mit Nüchternwerten des Plasma-Leptins, auch nach Adjustierung des BMI oder der Körperfettmasse.

Der erste Befund stimmt mit den Ergebnissen anderer Hochrisikokohorten überein, z. B. älterer Probanden mit eingeschränkter Glukosetoleranz [119]. Die mittlere maximale Sauerstoffaufnahme bei Frauen post GDM war über 200 ml/min niedriger als bei Kontrollprobandinnen. Dies ist ein klinisch bedeutsamer Unterschied. Bewegungsinterventionsprogramme können die körperliche Fitness (PF) steigern [51,120] und sind daher möglicherweise auch für Frauen post GDM von Nutzen.

Unsere Ergebnisse bezüglich einer Assoziation von Leptin mit körperlicher Fitness stimmen überein mit anderen Studien wie der Untersuchung von 268 männlichen Probanden, die in in Gesundheitsberufen tätig sind (Alter: 47–83 Jahre; mittlerer BMI: Normalgewicht 23,2 kg/m²; Übergewicht 27,7 kg/m²). Diese Studie erfolgte nur unter Berücksichtigung der körperlichen Aktivität und ohne Spiroergometrie. [121].

Der Zusammenhang des VO_{2peak} und Leptin wurde in einer Studienkohorte von 10- bis 12-jährigen Jungen gezeigt [48].

Miyatake et al. [122] fanden einen BMI-unabhängigen negativen Zusammenhang zwischen Leptin und körperliche Fitness bei Männern und zwischen Leptin und körperlicher Aktivität bei Frauen in einer gesunden japanischen Kohorte mittleren Alters. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch sportliche Interventionen, die die körperliche Fitness steigern, auch das Plasma-Leptin reduziert wird [51].

Schlecht trainierte Muskeln haben eine verringerte Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme [123], wobei die hormonelle Interaktion der Insulinsensitivität und Glukosehomöostase in beiden Richtungen verläuft. Dies betrifft neben Myokinen auch andere Hormone wie Adrenalin, Glukokortikoide und möglicherweise Leptin [38,124,125]. Eine interessante Hypothese, die mit unseren Ergebnissen übereinstimmt, ist, dass PF die „Leptinresistenz“, also die Koexistenz von hohen Plasma-Leptinspiegel mit spätem Sättigungsgefühl und hoher Insulinresistenz, beeinflusst [41,43,126]. An diesem Phänomen sind verschiedene Mechanismen beteiligt [41,43,45], insbesondere die Sättigung des Leptintransportsystems durch die Blut-Hirn-Schranke und eine Beeinträchtigung der intrazellulären Signalübertragung, nachgeschaltet der Aktivierung des Leptinrezeptors [43,127]. Eine Möglichkeit, die PF mit einer Verringerung der Leptinresistenz in Verbindung bringen könnte, ist, dass der Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke durch Adrenalin erhöht wird [128–130]. Das Erreichen und Aufrechterhalten der Fitness erfordert regelmäßiges Training, welches das Plasma-Adrenalin bei jedem Training akut erhöht [131]. Infolgedessen würde der Leptintransport über die Blut-Hirn-Schranke und ihre zentralen Wirkungen verstärkt [130].

Es gibt jedoch mehrere alternative Erklärungen für die beobachtete umgekehrte Assoziation zwischen PF und Plasma-Leptin, z. B. eine direkte Wechselwirkung zwischen Muskel- und Fettgewebe oder einen Einfluss der Leptinresistenz auf zentrale dopaminerge Belohnungssysteme, die die Motivation körperlicher Aktivität fördern [132]. Weitere Studien zu den Auswirkungen von PF-Veränderungen sowie von akutem und chronischem Training auf den Plasma-Leptin-Spiegel, den Leptin-Transport über die Blut-Hirn-Schranke und die zentralen Reaktionen auf Leptin werden erforderlich sein, um dieses Problem zu klären.

Frauen post GDM haben ein Risiko von etwa 20%, innerhalb von 10 Jahren nach der Indexschwangerschaft an T2D zu erkranken [13]. Unsere Daten legen nahe, dass eine niedrige PF ein modifizierbarer Risikofaktor ist, der zu dieser Situation beiträgt - obwohl unsere Querschnittsanalyse dies nicht kausal zeigen kann.

Zusätzlich stützen unsere Ergebnisse die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen PF- und Leptin-Signalwegen. Spezifische Studien zu diesem Thema in Menschen- und

Tiermodellen sind sicherlich erforderlich, um diese Annahme zu bestätigen und, falls zutreffend, die relevanten Signalwege aufzuklären. Solche Studien scheinen gerechtfertigt zu sein, da die Leptinresistenz wahrscheinlich an der Pathophysiologie der Fettleibigkeit sowie der Störung des Glukosestoffwechsels beteiligt ist [133].

Zusammenfassend zeigten Frauen nach Schwangerschaftsdiabetes eine geringere körperliche Fitness als Frauen nach normoglykämischer Schwangerschaft. Niedrige körperliche Fitness könnte daher zum Risiko für T2D nach GDM beitragen. Dies sollte in Interventionsstudien getestet werden. Niedrige körperliche Fitness assoziierte mit erhöhten Leptinspiegeln - unabhängig von BMI oder der Körperfettmasse. Daher könnte er als potentieller Marker bei Interventionsstudien genutzt werden.

Impact der Ergebnisse der PPS-Diab Studie: resultierende Präventionsoptionen

Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass es viele Stellschrauben zur frühzeitigen Prävention von T2D gibt, insbesondere bei der Hochrisikogruppe post GDM, die derzeit noch unzureichend genutzt werden. Die Vermittler der Interaktion der Muskulatur/Fitness, Diabetes, Depression, Stress und zirkadianer Rhythmik müssen noch weiter untersucht werden. Die Ergebnisse bestätigen die multifaktorielle Genese und es liegt nahe Schlafhygiene, frühzeitige Fitnesskontrolle und -erhöhung, Stress- und Depressionsbewältigungsstrategien wie Erhöhung der Resilienz in einem multimodalen Konzept interventionell zu untersuchen. Dieses wurde anhand einer App namens *Triangle* als Interventionsstudie aufgesetzt [134].

4.3.2 Einfluss des Diabetes auf die Muskulatur

In der untersuchten bevölkerungsbezogenen Kohorte (KORA-Age) mit Studiensteilnehmern über 65 Jahren zeigte sich eine stärkere Verminderung des Skelettmuskelmassenindex nach drei Jahren bei Teilnehmern mit T2D als bei Teilnehmern ohne T2D. Diese Assoziation war unabhängig von Geschlecht, Alter, BMI, körperlicher Aktivität, Rauchen und Multimorbidität. Bei der Basisuntersuchung war auch die Zeit zur Durchführung des TUG bei diabetischen Teilnehmern höher, während sich die Handkraft zwischen Teilnehmern mit und ohne T2D nicht unterschied.

Diese Daten stimmen mit früheren Studien überein, die eine Abnahme der Muskelmasse und -kraft vorwiegend in den unteren Extremitäten mit anschließender Gehbehinderung, aber eine erhaltene Muskelfunktion der oberen Extremitäten bei Diabetikern zeigten [135,136]. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist eine Abnahme der Anzahl der vorwiegend oxidativen Typ-I-Fasern im Verhältnis zu den primär glykolytischen Typ-II-Fasern [137]. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Gegensatz zu einer früheren Studie, die die Qualität der Unterschenkelmuskulatur und den körperlichen Leistungsstatus nur bei Teilnehmern mit schlechter glykämischer Kontrolle beschrieb, wie die HbA1c-Werte $\geq 8,5\%$ [138], selbst leichte Störungen des Glukosemetabolismus mit Veränderungen der Muskelparameter verbunden sind. Die Teilnehmer im KORA-Alter mit T2D wiesen nur eine leichte Hyperglykämie auf und/oder waren mit einem mittleren HbA1c von 6,5% gut behandelt, zeigten aber dennoch Unterschiede im TUG und in der Abnahme der Muskelmasse im Vergleich zu nicht-diabetischen Teilnehmern. Die Tatsache, dass sich in der Längsschnittanalyse nach multivariabler Adjustierung weder im TUG noch in der Handkraft zwischen Teilnehmern mit oder ohne T2D signifikante Unterschiede vorhanden waren, könnte auf die kurze Nachbeobachtungszeit von drei Jahren zurückzuführen sein.

Die Insulinbehandlung war trotz höherer HbA1c-Werte ($6,9 \pm 0,7\%$) bei den Insulinpatienten mit Erhalt des SMI assoziiert. Während der Nachbeobachtung war der Rückgang des SMI bei den mit oraler Antidiabetikatherapie behandelten diabetischen Teilnehmern signifikant stärker, was auf einen positiven Effekt der Insulinbehandlung auf die Muskelmasse hindeutet. In einer früheren retrospektiven Beobachtungsstudie verhinderte die Insulinbehandlung den Rückgang des SMI in den unteren, nicht aber in den oberen Extremitäten [139]. Im Gegensatz zu dem erhaltenen oder sogar verbesserten SMI wurde die Muskelfunktion bei den Teilnehmern mit Insulinbehandlung in unserer Studie jedoch nicht verbessert. Die HK nahm bei Männern mit Insulintherapie sogar stärker ab als bei Diabetikern ohne Insulintherapie, eine Beobachtung, die im vollständig angepassten Modell nur knapp an Signifikanz verlor. Die Zeit zur Durchführung des TUG nahm bei Frauen, die mit Insulin behandelt wurden, signifikant stärker

zu. Diese Daten weisen auf eine Diskrepanz zwischen Muskelmasse und Muskelfunktion hin, insbesondere bei insulinbehandelten Frauen, die auch einen stärkeren günstigen Unterschied im Delta-SMI zeigten als Männer. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass die Erhöhung der Muskelmasse hauptsächlich auf eine Zunahme des intramuskulären Fettgewebes und nicht auf einer Zunahme der funktionellen Muskelfasern zurück zu führen ist. Dieser Befund steht im Einklang mit früheren Daten, die eine verminderte Muskelqualität trotz gleicher fettfreier Körpermasse bei diabetischen Teilnehmern mit steigenden HbA1c-Werten zeigten [140].

Eine mögliche Erklärung könnte eine differentielle Insulinresistenz sein, bei der die Sensitivität für die insulinvermittelte Glukoseaufnahme teilweise erhalten bleibt und damit die Möglichkeit zu einer vermehrten Generierung von intramuskulärem Fett im Falle einer Insulintherapie begünstigt, die insulinvermittelte Proteinsynthese aber reduziert ist [141]. Die Akkumulation von intramuskulärem Fettgewebe wiederum scheint zur Insulinresistenz [142] und zu Bewegungseinschränkungen [143] beizutragen. Tatsächlich kann sich die anabole Resistenz - eine verminderte Muskelproteinsynthese als Reaktion auf Nährstoffe [144] oder Insulin [145,146], begleitet von einer verminderten insulinvermittelten Unterdrückung der Proteolyse [147] - vor der Glukoseintoleranz als die am weitesten anerkannte Form der Insulinresistenz entwickeln.

Besonders ältere Menschen mit T2D können von einer differentiellen Insulinresistenz betroffen sein [145]. So können bei älteren Menschen supraphysiologische Insulindosen notwendig sein, um die Proteinsynthese und den Muskelanabolismus zu stimulieren [145]. Allerdings hat eine permanente Hyperinsulinämie bekannte negative Auswirkungen. Insgesamt bleiben die positiven Auswirkungen von Insulin auf die Muskelfunktion und -masse bei älteren Menschen fragwürdig und sind keine Rechtfertigung für die frühzeitige Einleitung einer Insulintherapie.

Um die Wirkung der Insulinbehandlung auf die Muskelqualität zu beurteilen, sind prospektive Studien einschließlich Muskelbiopsien erforderlich. Da es auch anderen pharmazeutischen Ansätzen bisher nicht gelungen ist, die Muskelfunktion bei T2D zu verbessern [63] und noch keine Strategie zur Umkehrung von Muskelverlusten existiert, betonen die aktuellen Daten die

Notwendigkeit einer rechtzeitigen Erkennung geringer Muskelqualität, die bei Patienten mit sogar leichtem T2D vorliegen kann und einer frühen kombinierten Intervention mit Physiotherapie, diätetische Modifikationen und möglicherweise einer angepassten antidiabetische Therapie, mit dem Ziel der Prävention von Muskelmassen- und Funktionsverlust.

5. Ausblick

Eine progressive und generalisierte Skelettmuskelerkrankung mit Verlust von Muskelfunktion und Muskelmasse wird als Sarkopenie bezeichnet. Diese ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit unerwünschter Folgen wie Stürzen, Frakturen, körperlicher Behinderung und Mortalität verbunden [148]. Im Januar 2018 wurde durch die Einführung eines ICD-10-GM-Codes (M62.5) ein wichtiger Schritt zur weiteren Untersuchung von Sarkopenie unternommen [Ferrari U and Drey M, 2019; 2020].

Die Definition der Sarkopenie beginnt mit Irvin Rosenberg, welcher den Begriff Sarkopenie 1989 aus den griechischen Wurzeln des Wortes *sarx* für Fleisch und *penia* für Mangel einführte [149]. Damals ging nur die Muskelmasse in die Definition der Sarkopenie ein.

Im Laufe der Jahre erlangte die Muskelkraft und Funktion immer mehr an Bedeutung. So wurde im Jahr 2010 für die Definition der Sarkopenie gemäß der europäischen Konsensusdefinition der Europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie bei älteren Menschen (EWGSOP) neben der Muskelmasse zusätzlich ein Grenzwert für die Muskelkraft und -funktion hinzugefügt [150].

In der revidierten europäischen Konsensusdefinition (EWGSOP2) von 2018 wurden Muskelkraft und -funktion nun als ersten Diagnoseschritt in den Vordergrund gestellt [151].

Für die Erkennung von Patienten mit Prä Sarkopenie, die allein auf der Beeinträchtigung der muskulären Kraft beruht, stellt der SARC-F in der deutschen Version ein geeignetes Screening-Instrument dar [Drey M*,Ferrari U* et al., 2019].

In der oben beschriebenen KORA-Age Kohorte zeigte sich eine Prävalenz von 5,7% in der Altersgruppe über 65 Jahre, die bei Frauen auf 16,5% und bei Männern auf 8,6% in der Altersgruppe über 80 Jahre anstieg [152].

Anhand eines Sarkopenie - Registers und klinischer geriatrischer Kohorten erfolgten Untersuchungen zu weiteren neuroendokrinen Einflüssen auf die Verschlechterung der Muskelparameter bei älteren Menschen wie Neurodegeneration an der motorischen Endplatte, von GH/IGF-I, Steroidhormonen und Geschlechtsunterschieden oder Metabolomics und mitochondrialen Stoffwechselwegen [Stangl et al., 2019].

6. Referenzen

- [1] Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6538>.
- [2] Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* (London, England) 2014;383:1068–83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6).
- [3] Lee DH, Keum N, Hu FB, Orav EJ, Rimm EB, Willett WC, et al. Comparison of the association of predicted fat mass, body mass index, and other obesity indicators with type 2 diabetes risk: two large prospective studies in US men and women. *Eur J Epidemiol* 2018;33:1113–23. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0433-5>.
- [4] Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health* 2016;106:1656–62. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303326>.
- [5] Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care* 2013;36:1047–55. <https://doi.org/10.2337/dc12-1805>.
- [6] Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852–71. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>.
- [7] Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4).
- [8] Farese R V., Zechner R, Newgard CB, Walther TC. The problem of establishing relationships between hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Cell Metab* 2012;15:570–3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.004>.
- [9] Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocr J* 2011;58:723–39.
- [10] DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2. <https://doi.org/10.2337/dc09-S302>.
- [11] Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study. *Diabetologia* 1999;42:139–45. <https://doi.org/10.1007/s001250051131>.
- [12] Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int J Womens Health* 2016;8:519–27. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S102117>.
- [13] Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *Can Med Assoc J* 2008;179:229–34. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080012>.
- [14] Papa E V., Dong X, Hassan M, Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, et al. NIH Public Access. *Diabetes* 2016;8:1–8. <https://doi.org/10.1111/jdi.12392>.
- [15] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5).
- [16] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:7. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1862>.
- [17] Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.205>.
- [18] Montag SE, Knutson KL, Zee PC, Goldberger JJ, Ng J, Kim K-YA, et al. Association of sleep characteristics with cardiovascular and metabolic risk factors in a population sample: the Chicago Area Sleep Study. *Sleep Heal* 2017;3:107–12. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.01.003>.
- [19] Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:287–304. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.033>.

- [20] Meisinger C, Heier M, Loewel H, MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia* 2005;48:235–41. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1634-x>.
- [21] Spiegel K. Sleep loss as a risk factor for obesity and diabetes. *Int J Pediatr Obes* 2008;3 Suppl 2:27–8. <https://doi.org/10.1080/17477160802404681>.
- [22] Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706446105>.
- [23] Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2010;59:2126–33. <https://doi.org/10.2337/db09-0699>.
- [24] Knutson KL. Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? *Am J Hum Biol* n.d.;24:361–71. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22219>.
- [25] Morselli LL, Knutson KL, Mokhlesi B. Sleep and insulin resistance in adolescents. *Sleep* 2012;35:1313–4. <https://doi.org/10.5665/sleep.2096>.
- [26] Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med* 2015;16:483–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.006>.
- [27] Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetes: the chicken or the egg? *Psychosom Med* 2007;69:297–9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318060cc2d>.
- [28] Renn BN, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2011;31:1239–46. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.08.001>.
- [29] Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837–45. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0159-x>.
- [30] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ, McGlynn M, Shubrook J, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–78. <https://doi.org/10.2337/diaspect.23.1.15>.
- [31] Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934–42. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.934>.
- [32] Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* n.d.;19:113–22. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002>.
- [33] Barnard K, Peveler RC, Holt RIG. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;36:3337–45. <https://doi.org/10.2337/dc13-0560>.
- [34] Jow G-M, Yang T-T, Chen C-L. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord* 2006;90:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.09.015>.
- [35] Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, et al. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:209–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x>.
- [36] Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998;44:851–64. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00186-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00186-3).
- [37] Esteghamati A, Zandieh A, Khalilzadeh O, Morteza A, Meysamie A, Nakhjavani M, et al. Clustering of leptin and physical activity with components of metabolic syndrome in Iranian population: An exploratory factor analysis. *Endocrine* 2010;38:206–13. <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9374-9>.
- [38] Richter E a, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013;93:993–1017. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012>.
- [39] Raschke S, Eckel J. Adipo-Myokines: Two sides of the same coin - Mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/320724>.

- [40] Neufer PD, Bamman MM, Muoio DM, Bouchard C, Cooper DM, Goodpaster BH, et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metab* 2015;22:4–11. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.011>.
- [41] Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015;64:13–23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>.
- [42] Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909–13. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.11.8923837>.
- [43] Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015;64:24–34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>.
- [44] Morton GJ, Schwartz MW, Adage T, Scheurink A, Boer S de, Vries K de, et al. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev* 2011;91:389–411. <https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2010>.
- [45] Fernández-Formoso G, Pérez-Sieira S, González-Touceda D, Dieguez C, Tovar S. Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis. *Life Sci* 2015;140:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.02.008>.
- [46] Denroche HC, Huynh FK, Kieffer TJ. The role of leptin in glucose homeostasis. *J Diabetes Investig* 2012;3:115–29. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2012.00203.x>.
- [47] Kalra S, Dube M, Pu S, Xu B, Horvath T, Kalra P. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68–100. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1464>.
- [48] Cicchella A, Stefanelli C, Purge P, Lätt E, Saar M, Jürimäe T. The associations between peak O₂ consumption and leptin in 10- to 12-year-old boys. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:313–6. <https://doi.org/10.1111/cpf.12030>.
- [49] Plonka M, Suder A, Glodzik J, Toton-Morys A, Adamski P, Bielanski W, et al. Association of the physical activity with leptin blood serum level, body mass indices and obesity in schoolgirls. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:647–56.
- [50] Miyatake N, Murakami H, Kawakami R, Tabata I, Miyachi M. Circulating leptin levels are associated with physical activity or physical fitness in Japanese. *Environ Health Prev Med* 2014;19:362–6. <https://doi.org/10.1007/s12199-014-0398-2>.
- [51] Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu W-C, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>.
- [52] Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol* 2016;53:879–89. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0880-y>.
- [53] Phielix E, Schrauwen-Hinderling VB, Mensink M, Lenaers E, Meex R, Hoeks J, et al. Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies in vivo mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:2943–9. <https://doi.org/10.2337/db08-0391>.
- [54] Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle weakness: A progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes* 2006;55:806–12. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1237>.
- [55] Scott D, de Courten B, Ebeling PR. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia's ageing population? *Med J Aust* 2016;205:329–33.
- [56] Kang S, Lim GE, Kim YK, Kim HW, Lee K, Park T, et al. Association between Sarcopenic Obesity and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women : A Cross-sectional Study Based on the Korean National Health and Nutritional Examination Surveys from 2008 to 2011 2017:9–14.
- [57] Herder C, Karakas M, Koenig W. Biomarkers for the prediction of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:52–66. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.93>.
- [58] Mavros Y, Kay S, Anderberg KA, Baker MK, Wang Y, Zhao R, et al. Changes in Insulin Resistance and HbA1c Are Related to Exercise-Mediated Changes in Body

- Composition in Older Adults With Type 2 Diabetes: Interim outcomes from the GREAT2DO trial. *Diabetes Care* 2013;36:2372–9. <https://doi.org/10.2337/dc12-2196>.
- [59] Kalyani RR, Metter EJ, Ramachandran R, Chia CW, Saudek CD, Ferrucci L. Glucose and insulin measurements from the oral glucose tolerance test and relationship to muscle mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:74–81. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr022>.
- [60] Koo BK, Roh E, Yang YS, Moon MK. Difference between old and young adults in contribution of β -cell function and sarcopenia in developing diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016;7:233–40. <https://doi.org/10.1111/jdi.12392>.
- [61] Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. <p>Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship</p>. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2019;Volume 12:1057–72. <https://doi.org/10.2147/dmso.s186600>.
- [62] Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:S52–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70014-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70014-6).
- [63] Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of the antidiabetic drugs on the age-related atrophy and sarcopenia associated with diabetes type II. *Curr Diabetes Rev* 2014;10:231–7. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140918121022>.
- [64] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>.
- [65] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13–27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
- [66] Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462–70. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462>.
- [67] Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 2010;1:36–47. <https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i2.36>.
- [68] Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663–72. <https://doi.org/10.2337/diab.42.11.1663>.
- [69] Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:729–49. <https://doi.org/10.1002/jmri.22580>.
- [70] Machann J, Thamer C, Stefan N, Schwenzer NF, Kantartzis K, Häring H-U, et al. Follow-up whole-body assessment of adipose tissue compartments during a lifestyle intervention in a large cohort at increased risk for type 2 diabetes. *Radiology* 2010;257:353–63. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092284>.
- [71] Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B, Sato T, Kossel E, Glüer CC, et al. Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obes Facts* 2008;1:319–24. <https://doi.org/10.1159/000176061>.
- [72] Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr* 2013;67 Suppl 1:S14-21. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.160>.
- [73] Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge M-P, Heymsfield SB. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1479–84. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601993>.
- [74] Day JR, Rossiter HB, Coats EM, Skasick A, Whipp BJ. The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol* 2003;95:1901–7. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00024.2003>.
- [75] Wohlfart, B., & Farazdaghi GR. Reference values for the physical work capacity on a bicycle ergometer for men—a comparison with a previous study on women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:166–70.

- [76] Tibshirani R. The lasso method for variable selection in the Cox model. *Stat Med* 1997;16:385–95.
- [77] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ, III CFR, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- [78] Boudebesse C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int* 2014;31:698–704. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.895742>.
- [79] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96.
- [80] BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
- [81] Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588–97. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13.
- [82] Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Handbuch für das State-Trait-Angstinventar. 1970.
- [83] CATTELL RB, SCHEIER IH. Handbook of IPAT anxiety questionnaire. Institute of Personality and Ability testing, Champaign, IL; 1961.
- [84] Peters A, Döring A, Ladwig KH, Meisinger C, Linkohr B, Autenrieth C, et al. Multimorbidität und erfolgreiches Altern: Ein Blick auf die Bevölkerung im Rahmen der KORA-Age-Studie. *Z Gerontol Geriatr* 2011;44 Suppl 2:41–54. <https://doi.org/10.1007/s00391-011-0245-7>.
- [85] Washburn RA, Zhu W, McAuley E, Frogley M, Figoni SF. The physical activity scale for individuals with physical disabilities: Development and evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:193–200. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.27467>.
- [86] Autenrieth CS, Kirchberger I, Heier M, Zimmermann A-K, Peters A, Döring A, et al. Physical activity is inversely associated with multimorbidity in elderly men: Results from the KORA-Age Augsburg Study. *Prev Med (Baltim)* 2013;57:17–9. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.02.014>.
- [87] Janssen IAN, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R, Heymsfield SB, Richard N, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis 2000:465–71.
- [88] Coppari R, Bjørbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:692–708. <https://doi.org/10.1038/nrd3757>.
- [89] Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, Woods SC, Morton GJ, Myers MG, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature* 2013;503:59–66. <https://doi.org/10.1038/nature12709>.
- [90] Hennige AM, Stefan N, Kapp K, Lehmann R, Weigert C, Beck A, et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1. *FASEB J* 2006;20:1206–8. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4635fje>.
- [91] Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res n.d.*;36:232–40. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.005>.
- [92] Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014;63:1469–79. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>.
- [93] Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis* 2014;233:130–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.013>.
- [94] Prikoszovich T, Winzer C, Schmid AI, Szendroedi J, Chmelik M, Pacini G, et al. Body and liver fat mass rather than muscle mitochondrial function determine glucose metabolism in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*

- 2011;34:430–6. <https://doi.org/10.2337/dc10-1002>.
- [95] Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001;44:164–72. <https://doi.org/10.1007/s001250051595>.
 - [96] Tiikkainen M, Tamminen M, Häkkinen A-M, Bergholm R, Vehkavaara S, Halavaara J, et al. Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res* 2002;10:859–67. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.118>.
 - [97] Johannsen DL, Tchoukalova Y, Tam CS, Covington JD, Xie W, Schwarz J-M, et al. Effect of 8 weeks of overfeeding on ectopic fat deposition and insulin sensitivity: testing the “adipose tissue expandability” hypothesis. *Diabetes Care* 2014;37:2789–97. <https://doi.org/10.2337/dc14-0761>.
 - [98] Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, Koliaki C, Marcucci M, Zhang D, et al. Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:9597–602. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409229111>.
 - [99] Tura A, Grassi A, Winhofer Y, Guolo A, Pacini G, Mari A, et al. Progression to type 2 diabetes in women with former gestational diabetes: time trajectories of metabolic parameters. *PLoS One* 2012;7:e50419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050419>.
 - [100] Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012;18:1279–85. <https://doi.org/10.1038/nm.2851>.
 - [101] Qiu C, Enquobahrie D, Frederick IO, Abetew D, Williams MA. Glucose intolerance and gestational diabetes risk in relation to sleep duration and snoring during pregnancy: a pilot study. *BMC Womens Health* 2010;10:17. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-10-17>.
 - [102] Qiu C, Lawrence W, Gelaye B, Stoner L, Frederick IO, Enquobahrie DA, et al. Risk of glucose intolerance and gestational diabetes mellitus in relation to maternal habitual snoring during early pregnancy. *PLoS One* 2017;12:e0184966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184966>.
 - [103] Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3787–94. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7778>.
 - [104] Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980–5. <https://doi.org/10.2337/dc09-0284>.
 - [105] Lucassen EA, Rother KI, Cizza G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264:110–34. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06655.x>.
 - [106] Insana SP, Stacom EE, Montgomery-Downs HE. Actual and perceived sleep: associations with daytime functioning among postpartum women. *Physiol Behav* 2011;102:234–8. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.11.017>.
 - [107] Rumble ME, White KH, Benca RM. Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2015;38:743–59. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.006>.
 - [108] Mezick EJ, Hall M, Matthews KA. Are sleep and depression independent or overlapping risk factors for cardiometabolic disease? *Sleep Med Rev* 2011;15:51–63. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.03.001>.
 - [109] Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:46–50.
 - [110] Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:15–36.
 - [111] Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Mechanism and significance of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981;30:990–5. <https://doi.org/10.2337/diab.30.12.990>.

- [112] Hinkle SN, Buck Louis GM, Rawal S, Zhu Y, Albert PS, Zhang C. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia* 2016;59:2594–602. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4086-1>.
- [113] Jani BD, Cavanagh J, Barry SJE, Der G, Sattar N, Mair FS. Relationship Between Blood Pressure Values, Depressive Symptoms, and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiometabolic Disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:1027–35. <https://doi.org/10.1111/jch.12813>.
- [114] Steptoe A, Kivimäki M, Lowe G, Rumley A, Hamer M. Blood Pressure and Fibrinogen Responses to Mental Stress as Predictors of Incident Hypertension over an 8-Year Period. *Ann Behav Med* 2016;50:898–906. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9817-5>.
- [115] Kuehl LK, Muhtz C, Hinkelmann K, Dettenborn L, Wingenfeld K, Spitzer C, et al. Association between major depression and cardiovascular risk: the role of antidepressant medication. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:3289–95. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4361-3>.
- [116] Block A, Schipf S, Van der Auwera S, Hannemann A, Nauck M, John U, et al. Sex- and age-specific associations between major depressive disorder and metabolic syndrome in two general population samples in Germany. *Nord J Psychiatry* 2016;70:611–20. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1191535>.
- [117] Li L, Shelton RC, Chassan RA, Hammond JC, Gower BA, Garvey TW. Impact of Major Depressive Disorder on Prediabetes by Impairing Insulin Sensitivity. *J Diabetes Metab* 2016;7. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000664>.
- [118] Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr* 2014;19:293–304. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000667>.
- [119] Chow LS, Odegaard AO, Bosch TA, Bantle AE, Wang Q, Hughes J, et al. Twenty year fitness trends in young adults and incidence of prediabetes and diabetes: the CARDIA study. *Diabetologia* 2016;59:1659–65. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3969-5>.
- [120] Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015;30:529–42. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0056-z>.
- [121] Chu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:106–14. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801468>.
- [122] Miyatake N, Numata T, Murakami H, Kawakami R, Sanada K, Tabata I, et al. Circulating adiponectin levels are associated with peak oxygen uptake in Japanese. *Environ Health Prev Med* 2014;19:279–85. <https://doi.org/10.1007/s12199-014-0390-x>.
- [123] Fujimoto T, Kemppainen J, Kalliokoski KK, Nuutila P, Ito M, Knuuti J. Skeletal muscle glucose uptake response to exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:777–83. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000065070.49295.CO>.
- [124] Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JFP. Glucose, exercise and insulin: Emerging concepts. *J Physiol* 2001;535:313–22. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-2-00313.x>.
- [125] Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications. *Nat Clin Pr Endocrinol Metab* 2006;2:318–27. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0196>.
- [126] Minokoshi Y, Toda C, Okamoto S. Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:S562-8. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.105573>.
- [127] Jung CH, Kim M-S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res* 2013;36:201–7. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0020-y>.
- [128] Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci* 2015;140:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>.

- [129] Banks WA. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by alpha 1-adrenergic agents. *Brain Res* 2001;899:209–17. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02242-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02242-9).
- [130] Keller P, Keller C, Steensberg A, Robinson LE, Pedersen BK. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine. *J Appl Physiol* 2005;98:1805–12. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00592.2004>.
- [131] Hackney AC. Exercise as a stressor to the human neuroendocrine system. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:788–97.
- [132] Fernandes MFA, Matthys D, Hryhorczuk C, Sharma S, Mogra S, Alquier T, et al. Leptin suppresses the rewarding effects of running via STAT3 signaling in dopamine neurons. *Cell Metab* 2015;22:741–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.003>.
- [133] Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. *Metabolism* 2015;64:35–46. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015>.
- [134] Potzel A, Fritsche A, Fritsche L, Müssig K, van Gemert T, Seißler J, et al. Prävention des Typ-2-Diabetes nach Schwangerschaftsdiabetes. *Diabetes Aktuell* 2019;17:98–100. <https://doi.org/10.1055/a-0873-5594>.
- [135] Kalyani RR, Tra Y, Yeh H-C, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps Strength, Quadriceps Power, and Gait Speed in Older U.S. Adults with Diabetes Mellitus: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:769–75. <https://doi.org/10.1111/jgs.12204>.
- [136] Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012;35:1672–9. <https://doi.org/10.2337/dc11-2202>.
- [137] Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, Niebauer J, Adams V, Paschke R, et al. Altered Fiber Distribution and Fiber-Specific Glycolytic and Oxidative Enzyme Activity in Skeletal Muscle of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:895–900. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1854>.
- [138] Yoon JW, Ha YC, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Lim S, et al. Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Diabetes Metab J* 2016;40:140–6. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.2.140>.
- [139] Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Insulin Treatment Attenuates Decline of Muscle Mass in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int* 2017;0:1–8. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0251-x>.
- [140] Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care* 2015;38:82–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-1166>.
- [141] Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 2006;20:768–9. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4607fje>.
- [142] Boettcher M, Machann J, Stefan N, Thamer C, Häring HU, Claussen CD, et al. Intermuscular adipose tissue (IMAT): Association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:1340–5. <https://doi.org/10.1002/jmri.21754>.
- [143] Marcus RL, Addison O, Dibble LE, Foreman KB, Morrell G, Lastayo P. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals. *J Aging Res* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/629637>.
- [144] Cuthbertson D. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2004. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2640fje>.
- [145] Fujita S, Glynn EL, Timmerman KL, Rasmussen BB, Volpi E. Supraphysiological hyperinsulinaemia is necessary to stimulate skeletal muscle protein anabolism in older adults: Evidence of a true age-related insulin resistance of muscle protein metabolism. *Diabetologia* 2009;52:1889–98. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1430-8>.
- [146] Pereira S, Marliss EB, Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Insulin resistance of

- protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:56–63.
<https://doi.org/10.2337/db07-0887>.
- [147] Wilkes EA, Selby AL, Atherton PJ, Patel R, Rankin D, Smith K, et al. Blunting of insulin inhibition of proteolysis in legs of older subjects may contribute to age-related sarcopenia. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1343–50.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27543>.
 - [148] Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169548.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>.
 - [149] Rosenberg IH. Summary Comment. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231–3.
 - [150] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412–23.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
 - [151] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019;393:2636–46.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9).
 - [152] Phillips A, Strobl R, Vogt S, Ladwig K-H, Thorand B, Grill E. Sarcopenia is associated with disability status-results from the KORA-Age study. *Osteoporos Int* 2017;28:2069–79. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4027-y>.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
$\Delta I_{30}^{'}$	Anstieg des Seruminsulins während der ersten 30 Minuten des oGTT
BIA	Bioelektrische Impedanz-Analyse
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
GDM	Gestationsdiabetes, <i>gestational diabetes mellitus</i>
γ -GT	γ -Glutamyl Transferase
HDL	<i>high density lipoprotein</i> Cholesterol
HK	Handkraft
hsCRP	<i>high sensitivity</i> C-reaktives Protein
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	erhöhte Nüchtern glukose (<i>impaired glucose tolerance</i>)
IR	Insulinresistenz
ISI	Insulinsensitivitätsindex
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	<i>low density lipoprotein</i> Cholesterol
MetS	Metabolisches Syndrom
MW	Mittelwert
NEFAs	<i>Non-esterified fatty acids</i>
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NGT	normale Glukosetoleranz
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
post GDM	post Gestationsdiabetes in der letzten Schwangerschaft

Q	Quartil
PGT	pathologische Glukosetoleranz
PF	Körperliche Fitness (<i>physical fitness</i>)
PPS-Diab-Studie	Beobachtungsstudie zur Prädiktion, Prävention und Subklassifizierung von Typ-2-Diabetes
PSS	Perceived Stress Scale
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RER	maximales Atemaustauschverhältnis
RR	Blutdruck (diast.=diastolisch, syst.=systolisch)
SD	Standard Deviation
SMI	Skelettmuskelindex
T2D	Typ 2 Diabetes mellitus
TSH	Thyroid-stimulating hormone
TUG	Timed Up and Go-Test
VO _{2max}	maximal mögliche Sauerstoffaufnahme (<i>maximal volume of oxygen uptake</i>)
VO _{2peak}	Peak Volumen der maximalen Sauerstoffaufnahme vor Beendigung der Arbeitsbelastung (<i>peak volume of oxygen uptake</i>)
VO _{2peak} /kg	<i>peak volume of oxygen uptake pro Körpergewicht in kg</i>

8. Danksagung

Vielen Dank für die wissenschaftliche Begleitung aller Beteiligten meines wissenschaftlichen Werdegangs in chronologischer Reihenfolge: Prof. Prof. Dr. Diethelm W. Richter, der mein Interesse an der neurophysiologischen Forschung in der Vorklinik in Göttingen weckte; Prof. Dr. Dr. Walter Zieglgänsberger und Prof. Dr. Gerhard Rammes, die mich im Anschluss in München bei meiner Promotion in der Neuropharmakologie am Max Planck Institut für Psychiatrie betreuten und mich in der Grundlagenforschung ausbildeten. Prof. Robert F. Rich, der mit mir ein Projekt über das amerikanische und deutsche Gesundheitssystem am Institute of Government and Public Affairs, University of Illinois, US durchführte und somit mein Interesse an Global und international Health weckte. Prof. Dr. Andreas Straube, der mich in der Neurologie in Großhadern durch die ersten klinischen Erfahrungen und Forschungen für die klinische Forschung öffnete und viele Wege meines weiteren Werdeganges bahnte. Prof. Dr. Rüdiger Kries, der mir Erfahrungen im Bereich Versorgungsforschung und Epidemiologie über die Masterarbeit an der KVB ermöglichte. Prof. Anette-Gabriele Ziegler, die mir u.a. die Vereinbarkeit von Familie und Beruf als erste Frau in Führungsposition aufzeigte. Prof. Dr. Dr. Ruldf M. Huber und Prof. Dr. Rainald Fischer, die mich über den Tellerrand blicken ließen, in der europäische Dimension der interdisziplinären Forschung, Höhenmedizin und Zusammenarbeit im Bereich des Schneefernerhauses (UFS). Prof. Dr. Jochen Seißler, sowie PD Dr. Andreas Lechner und Prof. Dr. Barbara Thorand, die mir den diabetologischen Schwerpunkt und die translationale Forschung im Bereich Diabetes aufzeigten. Und schließlich Prof. Dr. Martin Reincke, an dessen Klinik ich seit 2009 in den verschiedenen Arbeitsgruppen forschen darf und der mir dadurch die Begeisterung an der endokrinologischen interdisziplinären Forschung in all ihren Facetten näher gebracht hat.

Das Interesse an der Forschung wurde immer wieder von neuem bereichert und entflammt, auch von vielen, die hier nicht namentlich genannt sind. Diese Begeisterung konnte ich hoffentlich auch an die vielen betreuten Doktoranden national und international weitergeben, denen ich hiermit auch ganz herzlich danken möchte.

9. Publikationsliste

(alle Autorenschaften nach Erscheinungszeitpunkt;
unterstrichen = first or last authorship; *contributed equally)

1. **Ferrari U***, Then C*, Rottenkolber M, Selte C, Seißler J, Conzade R, Linkohr B, Peters A, Drey M, Thorand B..Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. Acta Diabetol. 2020 Sep; 57(9):1057-1063. doi: 10.1007/s00592-020-01523-7. (IF: 2,996)
2. Reif S, Moschko S, Gar C, **Ferrari U**, Hesse N, Sommer NN, Seißler J, Lechner A. No Independent Association of Circulating Fetuin-A with Insulin Sensitivity in Young Women. Horm Metab Res. 2020 Aug 6. doi: 10.1055/a-1216-4405. (IF:2.562)
3. Froelich MF, Fugmann M, Daldrup CL, Hetterich H, Coppenrath E, Saam T, **Ferrari U**, Seissler J, Popp D, Lechner A, Sommer NN. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: a comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis. Br J Radiol. 2020 Jun;93(1110):20190874. doi: 10.1259/bjr.20190874. (IF:1.98)
4. Krenovsky JP, Bötzel K, Ceballos-Baumann A, Fietzek UM, Schoser B, Maetzler W, **Ferrari U**, Drey M. Interrelation between Sarcopenia and the Number of Motor Neurons in Patients with Parkinsonian Syndromes. Gerontology. 2020 Feb 21:1-7. doi: 10.1159/000505590. (IF:3.54)
5. Drey M*, **Ferrari U***, Schraml M, Kemmler W, Schoene D, Franke A, Freiburger E, Kob R, Sieber C. German Version of SARC-F: Translation, Adaption, and Validation. J Am Med Dir Assoc. 2020 Jan 21. (IF:5,328)
6. **Ferrari U**, Drey M. Sarkopenie: Eine Herausforderung im Alter; Aktuelle Ernährungsmedizin, accepted 2020 (IF:0,04)
7. **Ferrari U**, Drey M. The new definition of sarcopenia 2019, DMW accepted 2020 (IF: 0,635)
8. Drey M, Maetzler W und **Ferrari U**. Sarkopenie. In Neurogeriatrie. Springer Verlag 2019 (Buchkapitel)
9. Conzade R, Grill E, Bischoff-Ferrari HA, **Ferrari U**, Horsch A, Koenig W, Peters A, Thorand B.Vitamin D in Relation to Incident Sarcopenia and Changes in Muscle Parameters Among Older Adults: The KORA-Age Study. Calcif Tissue Int. 2019 Aug;105(2):173-182. (IF: 3,522).
10. **Ferrari U**, Drey M. Sarcopenia - how does the patient restore muscle strength again. MMW Fortschr Med. 2019 May;161(8):45-48.

11. Stangl MK, Böcker W, Chubarov V, **Ferrari U**, Fischereider M, Gudermann T, Hesse E, Meinke P, Reincke M, Reisch N, Saller MM, Seissler J, Schmidmaier R, Schoser B, Then C, Thorand B, Drey M. Sarcopenia - Endocrinological and Neurological Aspects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Jan;127(1):8-22 (IF: 1,629)
12. Drey M, Henkel M, Petermeise S, Weiß S, **Ferrari U**, Rottenkolber M, Schmidmaier R. Assessment of Bone and Muscle Measurements by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Geriatric Patients. *J Clin Densitom*. 2018 Oct 12. (IF: 3,015)
13. Drey M und **Ferrari U**. Sarkopenie: jetzt auch in der deutschen Version der ICD-10 GM kodierbar. *KVB FORUM*. Mai 2018
14. Schick S, Heinrich D, **Ferrari U**, Graw M, Peldschus S. Fatal Falls in the Elderly and the presence of proximal femur fractures; *Int J Legal Med*. 2018 Jun 7. (IF:2,316)
15. **Ferrari U**, Banning F, Freibothe I, Tröndle K, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Moschko S, Potzel A, Gar C, Sommer NN, Popp D, Seissler J, Lechner A, Künzel H. Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women with recent gestational diabetes. *J Psychiatr Res*. 2018 Feb; 97:89-93. (5-Year IF: 4,761)
16. Breier M, Wahl S, Prehn C, **Ferrari U**, Sacco V, Weise M, Grallert H, Adamski J, Lechner A. Immediate reduction of serum citrulline but no change of steroid profile after initiation of metformin in individuals with type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Nov;174:114-119. (IF: 4,561)
17. Gar C, Rottenkolber M, Grallert H, Banning F, Freibothe I, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Potzel A, Dauber V, Schendell C, Sommer NN, Wolfarth B, Seissler J, Lechner A, **Ferrari U**. Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes. *PLoS One*. 2017 Jun 13;12(6):e0179128. (IF: 2,806)
18. Shariful Islam SM, Lechner A, **Ferrari U**, Laxy M, Seissler J, Brown J, Niessen LW, Holle R. Healthcare use and expenditure for diabetes in Bangladesh. *BMJ Glob Health*. 2017 Jan 3;2(1):e000033
19. Shariful Islam SM, Lechner A, **Ferrari U**, Seissler J, Holle R, Niessen LW. Mobile phone use and willingness to pay for SMS for diabetes in Bangladesh. *J Public Health (Oxf)*. 2016 Mar;38(1):163-9. (IF: 2,125)
20. Islam SM, **Ferrari U**, Seissler J, Niessen L, Lechner A. Association between depression and diabetes amongst adults in Bangladesh: a hospital based case-control study. *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020406. (IF: 3,559)

21. Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, **Ferrari U**, Sacco V, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Clavel T, Lechner A. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2015 Aug 7;5:13212. (5-year impact factor: 4,847)
22. Shariful Islam SM, Niessen LW, **Ferrari U**, Ali L, Seissler J, Lechner A. Effects of Mobile Phone SMS to Improve Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes in Bangladesh: A Prospective, Parallel-Group, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):e112-3. (IF: 8,934)
23. **Ferrari U**, Künzel H, Tröndle K, Rottenkolber M, Kohn D, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Hasbargen U, Hutter S, Parhofer KG, Kloiber S, Ising M, Seissler J, Lechner A. Poor sleep quality is associated with impaired glucose tolerance in women after gestational diabetes. *J Psychiatr Res*. 2015 Jun;65:166-71. (5-Year IF: 4,761)
24. Rottenkolber M*, **Ferrari U***, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Hetterich H, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Kohn D, Freiboth I, Hutter S, Hasbargen U, Lehmann R, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Lechner A. The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):E910-8. (IF: 5,531)
25. Islam SM, Niessen LW, Seissler J, **Ferrari U**, Biswas T, Islam A, Lechner A. Diabetes knowledge and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Bangladesh. *Springerplus*. 2015 Jun 20;4:284. (IF: 0.982, 2017)
26. Fugmann M, Uhl O, Hellmuth C, Hetterich H, Kammer NN, **Ferrari U**, Parhofer KG, Koletzko B, Seissler J, Lechner A. Differences in the serum nonesterified Fatty Acid profile of young women associated with a recent history of gestational diabetes and overweight/obesity. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0128001. (IF: 2,806)
27. Navti LK, **Ferrari U**, Tange E, Parhofer KG, Pozza SB. Height-obesity relationship in school children in Sub-Saharan Africa: results of a cross-sectional study in Cameroon. *BMC Res Notes*. 2015 Mar 26;8:98.
28. Islam SM, Alam DS, Wahiduzzaman M, Niessen LW, Froeschl G, **Ferrari U**, Seissler J, Rouf HM, Lechner A. Clinical characteristics and complications of patients with type 2 diabetes attending an urban hospital in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Jan-Mar;9(1):7-13. (cite score:1,54)
29. Islam SM, Lechner A, **Ferrari U**, Froeschl G, Alam DS, Holle R, Seissler J, Niessen LW. Mobile phone intervention for increasing adherence to treatment for type 2 diabetes in an urban area of Bangladesh: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 26;14:586. (2,291- 5-year Impact Factor)

30. Navti LK, **Ferrari U**, Tange E, Bechtold-Dalla Pozza S, Parhofer KG. Contribution of socioeconomic status, stature and birth weight to obesity in Sub-Saharan Africa: cross-sectional data from primary school-age children in Cameroon. BMC Public Health. 2014 Apr 7;14:320. doi: 10.1186/1471-2458-14-320.
31. Breier M, Wahl S, Prehn C, Fugmann M, **Ferrari U**, Weise M, Banning F, Seissler J, Grallert H, Adamski J, Lechner A. Targeted metabolomics identifies reliable and stable metabolites in human serum and plasma samples. PLoS One. 2014 Feb 24;9(2):e89728. (IF: 2,806)
32. Shariful Islam SM, Lechner A, Ferrari U, Froeschl G, Niessen LW, Seissler J, Alam DS. Social and economic impact of diabetics in Bangladesh: protocol for a case-control study. BMC Public Health. 2013 Dec 21;13:1217.
33. Fischer R, Wanka ER, Einhaeupl F, Voll K, Schiffel H, Lang SM, Gruss M, **Ferrari U**. Comparison of portable oxygen concentrators in a simulated airplane environment. Respir Med. 2013 Jan;107(1):147-9. (5-Year Impact Factor: 3.526)
34. **Ferrari U**, Exner T, Wanka ER, Bergemann C, Meyer-Arneck J, Hildenbrand B, Tufman A, Heumann C, Huber RM, Bittner M, Fischer R. Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany. Int J Biometeorol. 2012 Jan;56(1):137-43. (5-year IF: 2,710)
35. Schankin CJ, Kruse LS, Reinisch VM, Jungmann S, Kristensen JC, Grau S, **Ferrari U**, Sinicina I, Goldbrunner R, Straube A, Kruuse C. Nitric oxide-induced changes in endothelial expression of phosphodiesterases 2, 3, and 5. Headache. 2010 Mar;50(3):431-41. (2015 Impact Factor: 2.961)
36. Warninghoff JC*, Bayer O*, **Ferrari U***, Straube A*. Co-morbidities of vertiginous diseases. BMC Neurol. 2009 Jul 7;9:29. (2.534 - 5-year IF)
37. Gohlke H, **Ferrari U**, Koczwara K, Bonifacio E, Illig T, Ziegler AG. SLC30A8 (ZnT8) Polymorphism is Associated with Young Age at Type 1 Diabetes Onset. Rev Diabet Stud. 2008 Spring;5(1):25-7.
38. Schankin CJ, **Ferrari U**, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumour-associated headache. Cephalalgia. 2007 Aug;27(8):904-11. (Impact factor (2015): 6.052; RG impact:1,72)
39. **Ferrari U**, Empl M, Kim KS, Sostak P, Förderreuther S, Straube A. Calcineurin inhibitor-induced headache: clinical characteristics and possible mechanisms. Headache. 2005 Mar;45(3):211-4. (2015 IF: 2,961)

40. Rammes G, Eisensamer B, **Ferrari U**, Shapa M, Gimpl G, Gilling K, Parsons C, Riering K, Hapfelmeier G, Bondy B, Zieglgänsberger W, Holsboer F, Rupprecht R. Antipsychotic drugs antagonize human serotonin type 3 receptor currents in a noncompetitive manner. *Mol Psychiatry*. 2004 Sep;9(9):846-58, 818. (IF: 6,18)
41. Eisensamer B, Rammes G, Gimpl G, Shapa M, **Ferrari U**, Hapfelmeier G, Bondy B, Parsons C, Gilling K, Zieglgänsberger W, Holsboer F, Rupprecht R. Antidepressants are functional antagonists at the serotonin type 3 (5-HT₃) receptor. *Mol Psychiatry*. 2003 Nov;8(12):994-1007. (IF: 6,18)
42. Rammes G, Rupprecht R, **Ferrari U**, Zieglgänsberger W, Parsons CG. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT(3) receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. *Neurosci Lett*. 2001 Jun 22;306(1-2):81-4. (IF: 2,18)